Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-427948

TITULO. BETA-LACTAMAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL

CIP C07D 401/04, A61K31/4439, A61P25/00

SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN. Glaxo wellcome House. Berkeley Avenue. Greenford. Middlesex UB6 ONN. Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ. Mayo 5 de 2006

P20060100841

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-043749- -00000-0000 Fec: 2005-05-05 15:02:05
Dep: 2000 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYE Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 111

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-06-06

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 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: VER PÁGINA ADJUNTA
Dirección: VER PÁGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/012772 Fecha Noviembre 10, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/049600 Fecha Junio 2, 2005

(6) Título (54) BETA-LACTAMAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, A61P 25/00, A61K 31/4439

(8) Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Noviembre 12, 2003	0326407.4

(9) Comprobante de pago No. 06 - 32,891 **Fecha** MAYO 3, 2006

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).
- [ ] 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

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/012772

ALVARO GIUSEPPE
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona, Italia
Nacionalidad: Italiano

ROMANO DIFABIO
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona, Italia
Nacionalidad: Italiano

RICCARDO GIOVANNINI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona, Italia
Nacionalidad: Italiano

LUCIA MATTIOLI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona, Italia
Nacionalidad: Italiana

ALFREDO PAIO
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona, Italia
Nacionalidad: Italiano

MARIA ELVIRA TRANQUILLINI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona, Italia
Nacionalidad: Italiana

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-042748- -00000-0000 Fec: 2006-06-05 18:02:05
Dep: 2000 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Cre: 378 FABRENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 32,891
FECHA : MAYO 3 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBESR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832339	03/05/2006	926,000.00

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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 June 2005 (02.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/049600 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/04, A61P 25/00, A61K 31/4439

(21) International Application Number: PCT/EP2004/012772

(22) International Filing Date: 10 November 2004 (10.11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0326407.4 12 November 2003 (12.11.2003) GB

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

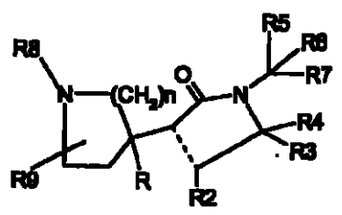
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ALVARO, Giuseppe [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). DI FABIO, Romano [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). GIOVANNINI, Riccardo [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). PAIO, Alfredo [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). TRANQUILLINI, Maria, Elvira [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). MATTIOLI, Lucia [IT/IT]; GlaxoSmithKline, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT).

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

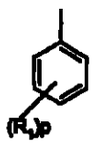
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, 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,

[Continued on next page]

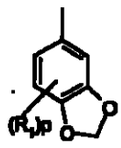
(54) Title: BETA-LACTAMS FOR TREATMENT OF CNS DISORDERS



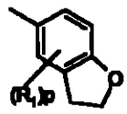
(I)



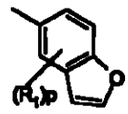
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I) wherein ---- represents a single or a double bond; R represents a radical selected from formulae i), ii), iii) and iv) in which R_1 is halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy and p is zero or an integer from 1 to 3; R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl; R_3 represents hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl; R_4 represents hydrogen or R_4 together with R_3 represents =O or $=CH_2$; R_5 represents phenyl, naphthyl, a 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group or a 5 or 6 membered heteroaryl group, wherein said groups are optionally substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $S(O)_qC_{1-4}$ alkyl; R_6 and R_7 independently represent hydrogen, cyano, C_{1-4} alkyl; R_8 is $(CH_2)_rR_{10}$; R_9 represents hydrogen, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, hydroxy, nitro, cyano or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen, cyano, hydroxy or C_{1-4} alkoxy; R_{10} represents hydrogen or C_{3-7} cycloalkyl; n represents 1 or 2; q is 0, 1 or 2; r is 0 or an integer from 1 to 4; or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof, process for their preparation and their use in the treatment of conditions mediated by tachykinins and/or by selective inhibition of the serotonin reuptake transporter protein.

WO 2005/049600 A1

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, IS, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report*

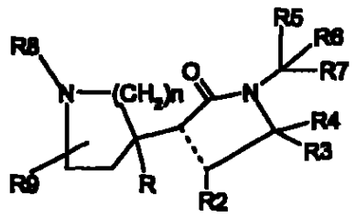
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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.

BETA - LACTAMS FOR TREATMENT OF CNS DISORDERS

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

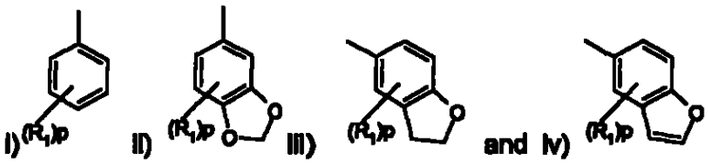
The present invention thus provides a compound of formula (I)



(I)

wherein

- — represents a single or a double bond;
- R represents a radical selected from:



and

in which R_1 is halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy and p is zero or an integer from 1 to 3;

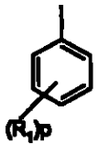
- R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- R_3 represents hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl;
- R_4 represents hydrogen or R_4 together with R_3 represents =O or =CH2;
- R_5 represents phenyl, naphthyl, a 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group or a 5 or 6 membered heteroaryl group, wherein said groups are optionally substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $S(O)qC_{1-4}$ alkyl;
- R_6 and R_7 independently represent hydrogen, cyano, C_{1-4} alkyl;
- R_8 is $(CH_2)rR_{10}$;
- R_9 represents hydrogen, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, hydroxy, nitro, cyano or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen, cyano, hydroxy or C_{1-4} alkoxy;
- R_{10} represents hydrogen or C_{3-7} cycloalkyl;
- n represents 1 or 2;
- q is 0, 1 or 2;

- r is 0 or an integer from 1 to 4;

or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

Another embodiment of the invention provides compounds of formula (I), wherein

- — represents a single or a double bond;
- R represents



In which R_1 is halogen, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy

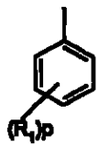
p is zero or an integer from 1 to 3;

- R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- R_3 represents hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl;
- R_4 represents hydrogen or R_4 together with R_3 represents =O;
- R_5 represents phenyl, naphthyl, a 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group or a 5 or 6 membered heteroaryl group, wherein said groups are optionally substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $S(O)qC_{1-4}$ alkyl;
- R_6 and R_7 independently represent hydrogen, cyano, C_{1-4} alkyl or R_3 together with R_4 represents C_{3-7} cycloalkyl;
- R_8 represents $(CH_2)rR_{10}$;
- R_9 represents hydrogen, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, hydroxy, nitro, cyano or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen, cyano, hydroxy or C_{1-4} alkoxy;
- R_{10} represents hydrogen or C_{3-7} cycloalkyl;
- n represents 1 or 2;
- q is 0, 1 or 2;
- r is 0 or an integer from 1 to 4;

or a pharmaceutically acceptable salt and a solvate thereof.

A further embodiment of the invention provides compounds of formula (I), wherein

- — represents a single or a double bond;
- R represents



In which R_1 is halogen, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy

p is zero or an integer from 1 to 3;

- R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- R_3 represents hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl;
- R_4 represents hydrogen or R_4 together with R_3 represents =O;
- R_5 represents phenyl, naphthyl, a 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group or a 5 or 6 membered heteroaryl group, wherein said groups are optionally substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $S(O)qC_{1-4}$ alkyl;
- R_6 and R_7 independently represent hydrogen, cyano, C_{1-4} alkyl;
- R_8 represents $(CH_2)rR_{10}$;
- R_9 represents hydrogen, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, hydroxy, nitro, cyano or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen, cyano, hydroxy or C_{1-4} alkoxy;
- R_{10} represents hydrogen or C_{3-7} cycloalkyl;
- n represents 1 or 2;
- q is 0, 1 or 2;
- r is 0 or an integer from 1 to 4;

or a pharmaceutically acceptable salt and a solvate thereof.

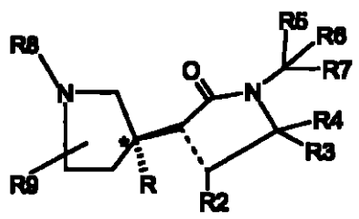
The compounds of formula (I) can form acid addition salts thereof. It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include those described in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, such as acid addition salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, hydroiodic, metaphosphoric, or phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, trifluoroacetic, malic, lactic, formic, propionic, glycolic, gluconic, camphorsulfuric, isothionic, mucic, gentisic, isonicotinic, saccharic, glucuronic, furoic, glutamic, ascorbic, anthranilic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), ethanesulfonic, pantothenic, stearic, sulfinilic, alginic and galacturonic acid; and arylsulfonic, for example benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid; base addition salts formed with alkali metals and alkaline earth metals and organic bases such as N,N-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), lysine and procaine; and internally formed salts. Certain of the compounds of formula (I) may form acid addition salts with less than one or one or more equivalents of the acid, for example to form a dihydrochloride salt. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms. Salts having a non-physiologically acceptable anion or cation are within the scope

of the invention as useful intermediates for the preparation of physiologically acceptable salts and/or for use in non-therapeutic, for example, *in vitro*, situations.
The solvates may, for example, be hydrates.

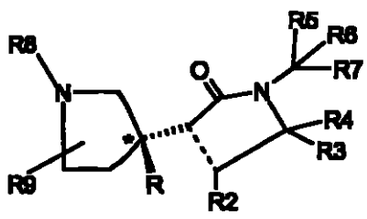
This invention also includes within its scope stoichiometric hydrates or solvates as well as compounds containing variable amounts of water and/or solvent.

The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be hydrated or solvated. Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of formula(I) may exist in alternative polymorphic forms, which are included in the present invention.

It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of formula (I), wherein n is 1, contain at least one chiral centre (namely the carbon atom shown as * in formula (1a) and (1b) and may be represented by formula (1a) and (1b).



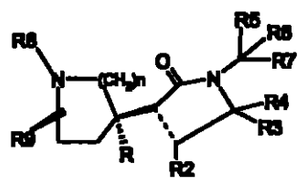
(1a)



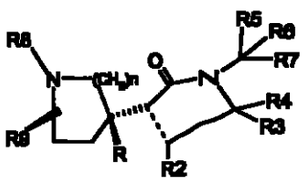
(1b)

The wedged 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.

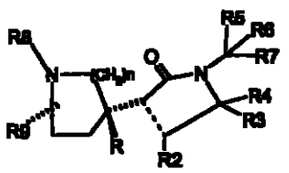
At least two asymmetric carbon atoms are present in the compounds of formula (I), wherein R_9 is different from hydrogen and may be represented by formula (1c), (1d), (1e) and (1f).



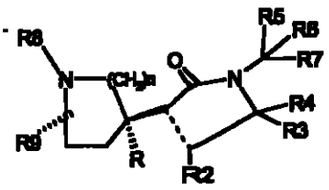
(1c)



(1d)



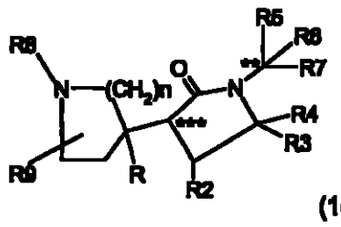
(1e)



(1f)

Further asymmetric carbon atoms are possible when R_3 and R_4 are not the same group and/or when R_6 and R_7 are not the same group and/or when — is a single bond and/or when — is a single bond and R_2 is C1-4 alkyl.

Thus, for example at least two asymmetric carbon atoms are present when R_6 and R_7 are not the same group and — is a single bond (namely the carbon atoms shown as ** and as *** in formula (1g)).



(1g)

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

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 isotopes 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 formulas 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.

Where used herein the term naphthyl, whether alone or as part of another group, is intended, unless otherwise stated, to denote both 1-naphthyl and 2-naphthyl groups.

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, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl.

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.

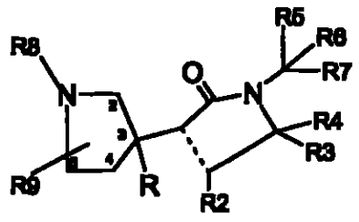
The term C_{1-4} alkoxy group may be a straight chain or a branched chain alkoxy group, for example methoxy, ethoxy, prop-1-oxy, prop-2-oxy, but-1-oxy, but-2-oxy or 2-methylprop-2-oxy.

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 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 a 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-

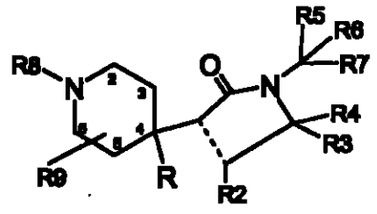
c]pyridin-1-yl, imidazo[4,5-b]pyridyl, 1,3-benzo[1,3]dioxolyl, 2H-chromanyl, isochromanyl, 5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidyl, 1,3-benzothiazolyl, 1,4,5,6-tetrahydropyridazyl, 1,2,3,4,7,8-hexahydropteridinyl, 2-thioxo-2,3,6,9-tetrahydro-1H-purin-8-yl, 3,7-dihydro-1H-purin-8-yl, 3,4-dihydropyrimidin-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, benzo[1,3]dioxolyl, 2H-chromanyl, 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, quinolyl, 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_9 may be in position 2, 4, or 5 as represented in formula(1h)



(1h)

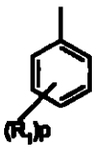
In the compounds of formula (I) wherein n is 2 the group R_9 may be in position 2, 3, 5 or 6 of the piperidine ring as represented in formula (1l)



(1l)

In one embodiment, n is 2.

In one embodiment R represents



In which R_1 is halogen, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy p is zero or an integer from 1 to 3.

In one embodiment, R is phenyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen(e.g. fluorine) cyano, C_{1-4} alkyl(e.g. methyl), C_{1-4} alkoxy(e.g.methoxy), trifluoromethyl or trifluoromethoxy.

In another embodiment, R is phenyl substituted by a fluorine.

In one embodiment, R_2 is hydrogen or methyl.

In one embodiment, R_3 is hydrogen hydroxy or methyl, or together with R_4 forms =O or $=CH_2$.

In another embodiment, R_3 is hydrogen hydroxy or methyl, or together with R_4 forms =O.

In one embodiment, R_4 is hydrogen.

In one embodiment, R_5 is phenyl or naphthyl optionally substituted by one or two groups selected from trifluoromethyl, cyano, C_{1-4} alkyl or halogen.

In one embodiment, R_6 is hydrogen or methyl.

In one embodiment, R_7 is hydrogen or methyl.

In one embodiment, R_8 is $(CH_2)_rR_{10}$ in which R_{10} is hydrogen or C_{3-7} cycloalkyl (e.g cyclopropyl) and r is 0 or 1.

In one embodiment, R_9 is hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen.

In one embodiment R is phenyl substituted by a fluorine, R_2, R_9 and R_4 are hydrogen, R_3 is hydrogen, hydroxy or methyl, or together with R_4 form =O or $=CH_2$, R_6 and R_7 are independently hydrogen or methyl, R_5 is phenyl or naphthyl optionally substituted by one or two groups independently selected from cyano, methyl, chlorine, bromine or fluorine atom, R_8 is hydrogen, methyl or cyclopropylmethyl, and n is 2.

In another embodiment R is phenyl substituted by a fluorine, R_2, R_9 and R_4 are hydrogen, R_3 is hydrogen, hydroxy or methyl, or together with R_4 form =O, R_6 and R_7 are independently hydrogen or methyl, R_5 is phenyl or naphthyl optionally substituted by one or two groups independently selected from cyano, methyl, chlorine, bromine or fluorine atom, R_8 is hydrogen, methyl or cyclopropylmethyl, and n is 2.

Examples of the compounds of the present invention include:

- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one ;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1);
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one ;
- 1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1 -yl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 2);
- 1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1);
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one ;
- 1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 2);
- 1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-2,5-dihydro-1 *H*-pyrrol-1-yl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile;

- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride (Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride (Chain Enantiomer 1);
- 1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1);
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 2);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 2);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone;
- 1-[1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 2);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 2);

- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Enantiomer 1);
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Enantiomer 2);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile;
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-5-methylidene-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;

or a pharmaceutically acceptable salt (e.g hydrochloride, fumarate or citrate) or a solvate or amorphous or crystalline forms thereof.

Examples of the compounds of the present invention include:

- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1);
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 2);
- 1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile;

and pharmaceutically acceptable salts (e.g hydrochloride, fumarate or citrate) and solvates or amorphous or crystalline forms thereof.

Specific compounds of the invention are:

- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one fumarate;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one citrate;

or crystalline forms thereof.

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 NK1 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 representative compounds of the invention the 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.

Compounds of the invention were further characterised in a functional assay using FLIPR technology for the determination of their effect to inhibit the intracellular calcium increase

induced by SP in both Human-NK_1-CHO cells and human U2OS cells transducted with NK_1 BacMan virus. Briefly, 10K-15K cells/well were seeded in 384 well Greiner bio-one plate in culture medium (DMEM with 10% FBS), incubated overnight in CO2 at 37°C. For human U2OS cells, 1% (v/v) BacMan virus carrying NK_1 gene was mixed with cells before plating. After aspirating the medium, cells were loaded with cytoplasmic calcium indicator Calcium 3 dye (Molecular Devices Co.) in 30ul/well buffer (Hank's balanced salts with 20 mM Hepes) and incubated in CO2 at 37°C for 60 minutes. 10ul/well assay buffer (Hank's balanced salts with 20 mM Hepes) containing different concentrations of compounds was then added to the cells for another 30 minutes incubation at 37°C. Finally, 10ul/well SP in assay buffer containing 0.1% BSA was added to the cells and fluorescence signal read on a FLIPR system. IC50 values of each compound were determined by an 11-point 3X-dilution inhibition curve. The potency of the antagonist (fpK_i value or pK_B value) was calculated from pIC50 by the Cheng-Prusoff equation or calculated from Schild's analysis.

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 concentration of 0.25 nM of [^{3}H] citalopram (84 Ci/mmol, Amersham) was 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. Mseat601 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.

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).

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/or national Classification Diseases 10th revision (ICD-10).). The various subtypes of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention. Numbers in brackets after the listed diseases below refer to the classification code in DSM-IV.

Within the context of the present invention, the term psychotic disorder includes Schizophrenia including the subtypes Paranoid Type (295.30), Disorganised Type (295.10), Catatonic Type (295.20), Undifferentiated Type (295.90) and Residual Type (295.60); Schizophreniform Disorder (295.40); Schizoaffective Disorder (295.70) including the subtypes Bipolar Type and Depressive Type; Delusional Disorder (297.1) including the subtypes Erotomanic Type, Grandiose Type, Jealous Type, Persecutory Type, Somatic Type, Mixed Type and Unspecified Type; Brief Psychotic Disorder (298.8); Shared Psychotic Disorder (297.3); Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition including the subtypes With Delusions and With Hallucinations; Substance-

Induced Psychotic Disorder including the subtypes With Delusions (293.81) and With Hallucinations (293.82); and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified (298.9):
Depression and mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13) and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder Not Otherwise Specified (296.90).

Anxiety disorders including Social Anxiety Disorder, Panic Attack, Agoraphobia, Panic Disorder, Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (300.23), Obsessive-Compulsive Disorder (300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00):

Compounds of the invention are also useful in the treatment of Sleep disorders including primary sleep disorders such as Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type.

Compounds of the invention may be also useful in the treatment of Substance-related disorders including Substance Use Disorders such as Substance Dependence, Substance Craving and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnestic Disorder, Substance-Induced Psychotic Disorder, Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-Induced Sleep Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol Withdrawal Delirium, Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting Amnestic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder, Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9); Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine Dependence (304.40), Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89), Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine Related Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis Dependence (304.30), Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium, Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.60), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-Induced Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise

Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder, Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.60), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium, Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder, Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Amnestic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide.

Compounds of the invention may be also useful in the treatment of Autistic Disorder (299.00); Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder including the subtypes Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Combined Type (314.01), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Hyperactive-Impulse Type (314.01) and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (314.9); Hyperkinetic Disorder; Disruptive Behaviour Disorders such

as Conduct Disorder including the subtypes childhood-onset type (321.81), Adolescent-Onset Type (312.82) and Unspecified Onset (312.89), Oppositional Defiant Disorder (313.81) and Disruptive Behaviour Disorder Not Otherwise Specified; and Tic Disorders such as Tourette's Disorder (307.23).

Compounds of the invention may be also useful in the treatment of Personality Disorders including the subtypes Paranoid Personality Disorder (301.0), Schizoid Personality Disorder (301.20), Schizotypal Personality Disorder (301,22), Antisocial Personality Disorder (301.7), Borderline Personality Disorder (301,83), Histrionic Personality Disorder (301.50), Narcissistic Personality Disorder (301,81), Avoidant Personality Disorder (301.82), Dependent Personality Disorder (301.6), Obsessive-Compulsive Personality Disorder (301.4) and Personality Disorder Not Otherwise Specified (301.9).

Compounds of the invention may be also useful in the treatment of eating disorders such as Anorexia Nervosa (307.1) including the subtypes Restricting Type and Binge-Eating/Purging Type; Bulimia Nervosa (307.51) including the subtypes Purging Type and Nonpurging Type; Obesity; Compulsive Eating Disorder; and Eating Disorder Not Otherwise Specified (307.50).

The compounds of the invention may be also useful in the treatment Sexual dysfunctions including Sexual Desire Disorders such as Hypoactive Sexual Desire Disorder (302.71), and Sexual Aversion Disorder (302.79); sexual arousal disorders such as Female Sexual Arousal Disorder (302.72) and Male Erectile Disorder (302.72); orgasmic disorders such as Female Orgasmic Disorder (302.73), Male Orgasmic Disorder (302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (306.51); Sexual Dysfunction Not Otherwise Specified (302.70); paraphilias such as Exhibitionism (302.4), Fetishism (302.81), Frotteurism (302.89), Pedophilia (302.2), Sexual Masochism (302.83), Sexual Sadism (302.84), Transvestic Fetishism (302.3), Voyeurism (302.82) and Paraphilia Not Otherwise Specified (302.9); gender identity disorders such as Gender Identity Disorder in Children (302.6) and Gender Identity Disorder in Adolescents or Adults (302.85); and Sexual Disorder Not Otherwise Specified (302.9).

Compounds of the invention may be 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 may be 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 may be also useful as memory and/or cognition enhancers in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit. Enhancement of memory and/or cognition including the treatment of memory and/or cognition impairment in other diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, other psychiatric disorders and psychotic conditions associated with cognitive impairment, e.g. Alzheimer's disease.

Compounds of the invention may be 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 dental inflammation.

Compounds of the invention may be also useful in the treatment of overactive bladder disorders including symptoms of urinary frequency, with or without urge incontinence, nocturia and urgency.

Compounds of the invention may be 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 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 ischaemia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and

eosinophilic fasciolíasis; 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 may be 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 use 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 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

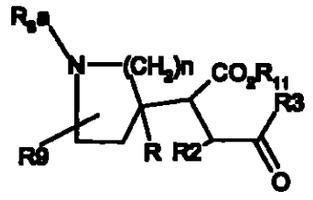
Invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

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.

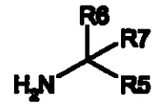
A proposed dose of the compounds of the invention is 1 to about 1000mg per day. It will be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage, depending on the age and condition of the patient and the precise dosage will be ultimately at the discretion of the attendant physician 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}, n, p, q and r have the meaning as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

Compounds of formula (I), wherein — is a single bond, R_3 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl and R_4 represents hydrogen, may be prepared by reductive N-alkylation of a compound of formula (III),

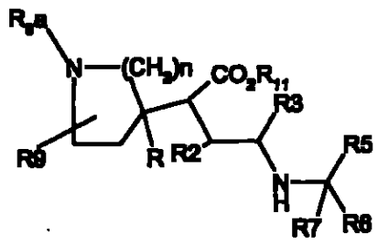


(II)



(III)

with the carbonylic compound (II), in which R_{11} is C_{1-4} alkyl (e.g methyl or ethyl), R_3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl and R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group, to form an amino derivative (IV),



(IV)

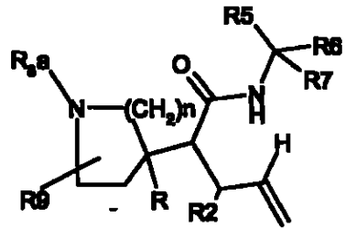
followed by cyclisation reaction in the presence of an alkoxy metal base e.g. sodium methoxy and where necessary followed by removal of the nitrogen protecting group.

The reductive N-alkylation may be carried out in an aprotic solvent such as dichloroethane or acetonitrile and in the presence of a suitable metal reducing agent such as sodium borohydride or sodium triacetoxyborohydride.

The cyclisation reaction is conveniently carried out in a solvent such as an alkanol e.g. methanol or ethanol at a temperature within the range 20° to 60°C.

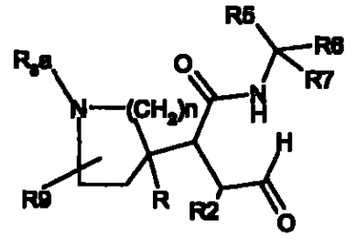
If desired, compounds of formula (IV) may be isolated before the cyclisation reaction takes place.

Compounds of formula (I), wherein — is a single bond, R_3 is hydroxy and R_4 is hydrogen, may be prepared by oxidative cleavage of an allyl derivative of formula (V),



(V)

in which R_{8a} is defined as in formula (II), to form the aldehyde (VI), followed by in situ cyclisation thereof and where necessary followed by removal of the nitrogen protecting group.

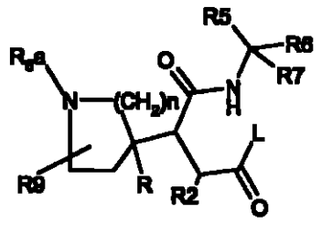


(VI)

The oxidation may be carried out using conventional oxidating agents known in the art for converting an allyl group into a carbonyl group.

Thus, for example, the oxidative cleavage to form aldehyde (VI) is conveniently carried out using osmium tetroxide or potassium osmiate, followed by reaction with sodium periodate in water miscible solvents (e.g tetrahydrofuran) and water preferably at room temperature. Alternative methods include ozonolysis using ozone followed by treatment with a suitable reducing agent such as dimethyl sulfide or trimethyl phosphite.
The cyclisation may be carried out by stirring the above mixture overnight at room temperature.
If desired, compounds of formula (VI) may be isolated before the cyclisation takes place.

Compounds of formula (I), wherein — is a single bond and R_3 together with R_4 represents =O, may be prepared by cyclisation of a compound of formula (VII),



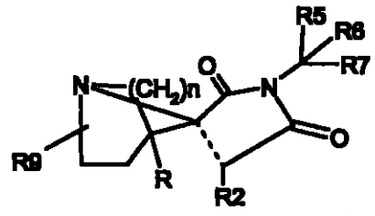
(VII)

wherein R_{8a} is defined as in formula (II) and L is a suitable leaving group.

Suitable leaving groups for this reaction (J.March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 351-356) include, but are not limited to: halides e.g. chloro, bromo, iodo; C_{1-4}alkoxy.

The cyclisation reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base such as NaH and in an aprotic solvent such as THF and at a temperature ranging from 0°C to 80°C.

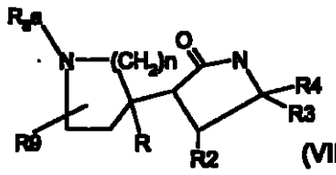
Alternatively, compounds wherein — is a single bond, R_8 represents $(CH_2)_rR_{10}$ in which r is an integer from 1 to 4 and R_3 together with R_4 represents =O, may be prepared by reductive alkylation of a compound of formula(VIIA),



(VIIA)

with an aldehyde, $CH(O)(CH_2)_mR_{10}$ (VIIIa), wherein m is an integer from 0 to 3.

Alternatively, compounds of formula (I), wherein —is a single bond may be prepared by N-alkylation of a compound of formula (VIII),

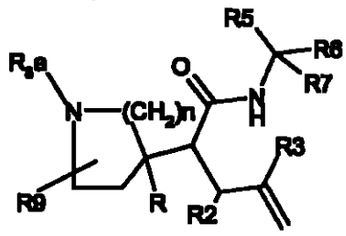


(VIII)

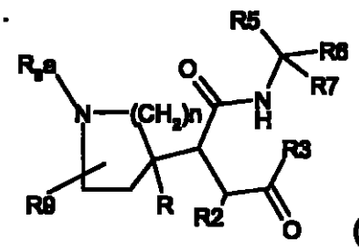
$L\text{-}C(R_5)(R_6)(R_7)$ (IX)

wherein R_{8a} is defined as in formula(II) with a compound of formula (IX) in which L is a suitable leaving group as above defined. The N-alkylation may be carried out by in an aprotic solvent such as dichloroethane N,N dimethyl formamide or acetonitrile and in the presence of a base such as for example sodium hydride and conveniently at a temperature within the range 0 to 40°C.

Alternatively, compounds of formula (I), wherein —is a double bond, R_3 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl and R_4 is hydrogen, may be prepared by oxidation of a compound of formula (Va) to obtain a compound of formula(VIa), which may be isolated if desired, followed by cyclisation with a strong acid such as sulfuric acid, trifluoro acetic, hydrochloric acid or p-toluensulfonic acid, by heating at temperature between 20°-80° C.



(Va)



(VIa)

The oxidation may be carried out using the condition above described to convert compounds of formula (V) to compounds of formula (VI).

Compounds of formula(I) may be converted into other compounds of formula(I) .

Thus, for example and by way of illustration rather than limitation, compounds of formula(I), wherein —is a double bond, R_3 represents hydrogen and R_4 is hydrogen, may be prepared by reaction of a compound of formula(I) wherein — is a single bond, R_3 represents hydroxy, R_8 has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group, with an acid such as sulfuric acid, trifluoro acetic, hydrochloric acid or p-toluensulfonic acid .

For example, compounds of formula (I) wherein — is a double bond and R_3 is hydrogen, hydroxy, C_{1-4}alkyl or R_3 together with R_4 represents =O may be prepared by reaction of

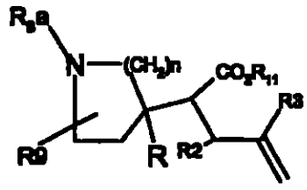
a compound of formula (I) wherein —— is a single bond, R_8 has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group and R_3 is hydrogen, hydroxy protected group, C_{1-4}alkyl or R_3 together with R_4 represents =O, with a suitable brominating agent followed by treatment with a base such as sodium ethoxide or methoxide and by removal of any protecting group.
A suitable brominating agent to be used in this reaction is N-bromosuccinimide.

For example, in a further embodiment, compounds of formula(I), wherein R_8 is $(CH_2)rR_{10}$ in which r is an integer from 1 to 4, may be prepared by reductive alkylation of a compound of formula(I), wherein R_8 is hydrogen, with an aldehyde, $CH(O)(CH_2)_mR_{10}$ (VIIIa), wherein m is an integer from 0 to 3. The reductive N-alkylation may be carried out in an aprotic solvent such as dichloroethane or acetonitrile and in the presence of a suitable reducing agent such as sodium borohydride or sodium triacetoxyborohydride.

In a further embodiment, compounds of formula(I), wherein R_8 is $(CH_2)rR_{10}$ wherein r is 0 and R_{10} is C_{3-7} cycloalkyl, may be prepared by alkylation of a compound of formula (I), wherein R_8 is hydrogen, with a compound L- R_{10} (IX a) , wherein L is a suitable leaving group such as halogen (e.g iodine, chlorine or bromide).
The reaction is conveniently carried out in a solvent such as NN-dimethylformamide or tetrahydrofuran.
Examples of aprotic solvents are dichloromethane, NN-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran and the like.

For example, compounds of formula(I), wherein R_4 together with R_3 represents $=CH_2$, may be prepared by reaction of a compound of formula(I) in which R_3 and R_4 are hydrogen with formaldehyde in the presence of a suitable reducing agent such as sodium borohydride or sodium triacetoxyborohydride and a base such as sodium hydroxide.

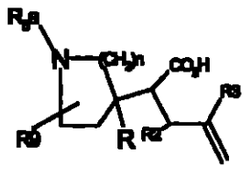
Compounds of formula(II) may be prepared by oxidative cleavage of an allyl compound of formula (X), wherein R_{8a} and R_{11} have the meaning defined as in formula (II).



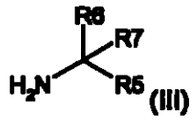
(X)

The oxidation is conveniently carried out in the presence of osmium tetroxide followed by reaction with sodium periodate. Alternative methods include ozonolysis using ozone followed by treatment with a suitable reducing agent such as dimethyl sulfide or trimethyl phosphite.
The reaction is carried out in a solvent such as N,N dimethylformamide or aqueous tetrahydrofuran at a temperature ranging from 0° to 25°C.

Compounds of formula (V) may be prepared by reaction of a compound of formula (X), wherein R_{8a} and R_{11} have the meaning defined in formula(II), with a strong base such as lithium hydroxide or sodium hydroxide to obtain a carboxylic acid of formula (XI) followed by reaction of an activated derivative thereof with a compound of formula (III)



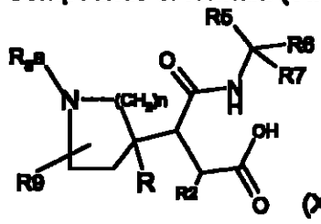
(XI)



(III)

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, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate 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, NN-dimethylformamide.
The activated derivatives of the carboxylic acid (XI) 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 (VII) may be prepared from (XII) by conventional means for



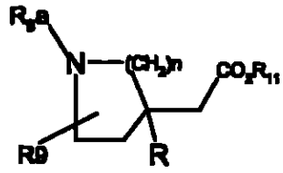
(XII)

converting carboxylic groups into leaving groups.
Thus, for example, a compound of formula (VII) in which L is a chlorine atom may be prepared by treating a compound of formula (XII) with thionyl chloride in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran and optionally in the presence of a tertiary organic base.

Compounds of formula (VIIA) may be prepared by reaction of a compound of formula(I) wherein R_8 is a nitrogen protecting group, — is a single bond , R_4 is hydrogen and R_3 is hydroxy with N_2SO_3 in the presence of inorganic acid (e.g hydrogen chloride).

Compounds of formula (XII) may be prepared by oxidation of a compound of formula.(V). The oxidation may be carried out using conventional oxidasing agents known in the art for converting an allyl group into a carboxyl group,using for example manganese dioxide.

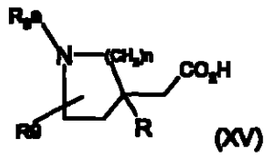
Compounds of formula (X) may be prepared by reaction of a compound of formula (XIII),



(XIII)

wherein R_{8a} and R_{11} have the meaning defined as in formula (II), with an allyl derivative CH2=C(R3)HC(R2)L (XIV) wherein L is a suitable leaving group such as halogen (e.g iodine, bromide).
The reaction is conveniently carried out in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran in the presence of a base such as lithium bis trimethylsililamide at a temperature ranging from -70 to -60°C.

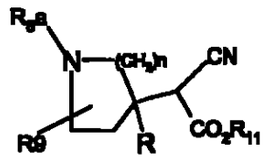
Compounds of formula (XIII) may be prepared by reaction of an activated derivative of compounds of formula (XV), wherein R_{8a} has the meaning defined as in formula (II), with methanol or ethanol.



(XV)

A particular suitable activated derivative for use in this reaction is O-(benzotriazol-1-yl) – N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate.

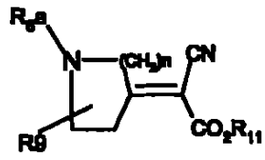
Compounds of formula (XV) may be preprared from a cyano derivative (XVI),



(XVI)

wherein R_{8a} and R_{11} have the meaning defined as in formula (II), by reaction with an acid, such as for example concentrated sulfuric acid.The reaction is conveniently carried out in a solvent such as acetic acid in the presence of water and by heating the reaction mixture up to 150°C.

Compounds of formula (XVI) may be prepared by reaction of a compound of formula (XVII), wherein R_{8a} and R_{11} have the meaning defined in formula (II), with a compound of formula (XVIII) , wherein L is a suitable halogen (i.e bromine).



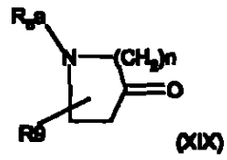
(XVII)



(XVIII)

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.

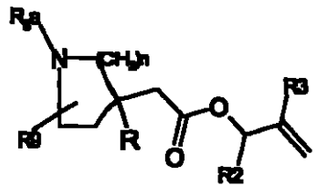
Compounds of formula (XVII) may be prepared by reaction of a compound of formula (XIX) with a cyano derivative (XX), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group.



(XIX)

$CNCH_2CO_2R_{11}$ (XX)

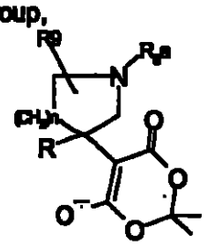
In a further embodiment. compounds of formula (XI) may be prepared by reaction of a compound of formula(XXI), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group,



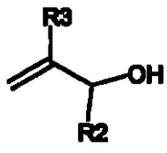
(XXI)

with a base such as lithium bis (trimethylsilyl)amide in the presence of a catalytic amount of a Palladium(0) complex such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium.
The reaction is conveniently carried out in an aprotic solvent such tetrahydrofuran at a temperature within the range of -25° to 0°C .

Compounds of formula (XXI) may be prepared by reaction of a compound of formula (XXII), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group,

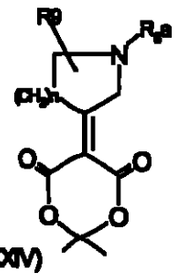


(XXII)



(XXIII)

with an alcohol of formula (XXIII). The reaction conveniently takes place in an aprotic solvent such as a hydrocarbon (e.g toluene), or N,N dimethylformamide by heating. Compounds of formula (XXII) may be prepared by reaction of a compound of formula(XXIV) with a Grignard reagent of formula (XVIII).

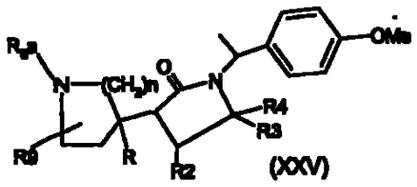


(XXIV)

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.

Compounds of formula(XXIV) may be prepared by reaction of a compound of formula XIX with Meldrums acid in a sovent such as alcohol (e.g methanol).

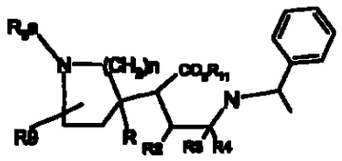
Compounds of formula (VIII) may be prepared by cleavage of a compound of formula (XXV) , wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group,



(XXV)

The reaction may be carried out in the presence of Cerio ammonium nitrate in an aprotic organic solvent such as acetonitrile.

Compounds (XXV) may be prepared by cyclisation of a compound of formula (XXVI) wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group.

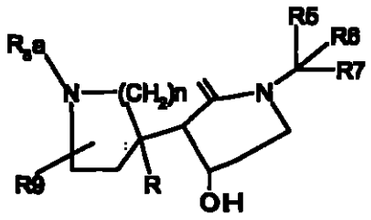


(XXVI)

Cyclisation may be carried out in a solvent such an alcohol (e.g methanol) and in the presence of a suitable base such as sodium methoxy.

Compounds of formula (XXVI), wherein R_4 is hydrogen, may be prepared by reductive N-alkylation of 1-(4 methoxyphenyl)ethyl amine (XXVII) and a compound of formula(II). The reaction is conveniently carried out in an aprotic solvent such as dichloroethane or acetonitrile and in the presence of a suitable metal reducing agent such as sodium borohydride or sodium triacetoxyborohydride.

In a further embodiment compounds of formula (I), wherein R_2, R_3 and R_4 are hydrogen and — is a double bond, may be prepared from alcohol derivatives of formula (XXVIII), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group, by conventional means for converting hydroxy group into a halide group followed by its elimination to form the corresponding double bond.

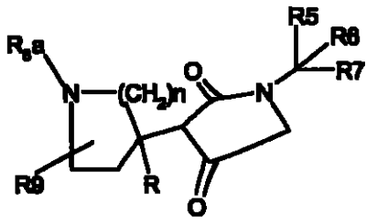


(XXVIII)

The reaction for converting (XXVIII) to halides may be carried out using for example halides of non-metallic elements such as thionyl chloride, phosphorus trichloride or phosphorus tribromide.

These reactions may be carried out in an aprotic solvent such as methylene chloride and at a temperature ranging from -5°C and 30°C.

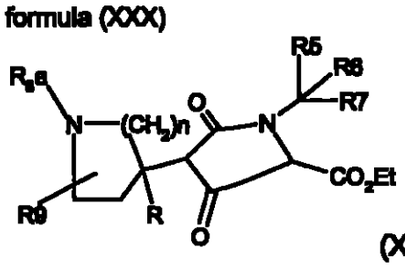
Compounds of formula(XXVIII) may be prepared by reduction of a keto derivative (XXIX), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group,



(XXIX)

using the known method in the art to reduce a keto group to a hydroxy group thus for example using a borohydride reducting agent such as sodium borohydride, sodium cyano borohydride. The reaction is conviently carried out in a solvent such alkanol for example in aqueous isopropanol.

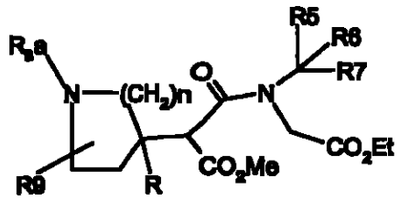
Compounds of formula(XXIX) may be prepared by decarboxylation of a compound of formula (XXX)



(XXX)

The decarboxylation may occur in the presence of an inorganic acid such as aqueous hydrochloric acid at a temperature ranging from 58 to 106°C.

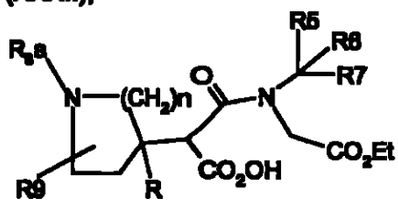
Compounds of formula(XXX) may be prepared by cyclisation of a compound of formula (XXXI), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group.



(XXXI)

The cyclisation reaction is carried out in the presence of an alkoxy metal base e.g. sodium ethoxy in a protic solvent such as alcohol (e.g ethanol) at a temperature ranging from 0° to 5°C.

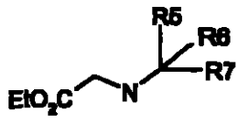
Compounds of formula(XXXI) may be prepared from esterification of an acid of formula (XXXII),



(XXXII)

using the conventional method to convert an acid to methylester such as for example by reaction with dimethyl sulphate in the presence of an organic base such as potassium carbonate. The reaction may be carried out in an aprotic solvent such as NN dimethylformamide.

Compounds of formula(XXXII) may be prepared by reaction of a compound of formula (XXII) with a compound of formula (XXXIII)



(XXXIII)

The reaction is suitably carried out in an aprotic solvent such as NN dimethylformamide by heating at 55°-58°C.

Amines (III) and enantiomers thereof (III) and compounds of formulae (XIX), (XX) , (XXVII) and (XXXIII) are commercially available compounds or may be prepared by analogous methods to those used for known compounds.

It will be appreciated by those skilled in the art that it may be necessary to protect certain reactive substituents during some of the above procedures. Standard protection and deprotection techniques, such as those described in Greene T.W. *Protective groups in organic synthesis*, New York, Wiley (1981), can be used. Thus, for example when R_{8a} is a nitrogen protecting group, example of suitable groups include alkoxycarbonyl e.g. t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, arylsulphonyl e.g. phenysulphonyl or 2-trimethylsilylethoxymethyl . Carboxylic acid groups can be protected as esters. Examples of suitable hydroxy protecting reagents include acetic anhydride, benzoic anhydride or a trialkylsilyl chloride. Aldehyde or ketone groups can be protected as acetals, ketals, thioacetals or thioketals. Deprotection of such groups is achieved using conventional procedures well known in the art. For example, protecting groups such as t-butyloxycarbonyl may be removed using an acid such as hydrochloric or trifluroroacetic acid in a suitable solvent such as dichloromethane, diethylether, isopropanol or mixtures thereof.

When a specific enantiomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric mixture of a compound of formula (I) using conventional methods.
Thus, for example, specific enantiomers of the compounds of formula (I) may be obtained from the corresponding enantiomeric mixture of a compound of formula (I) using chiral HPLC procedure.

Alternatively, enantiomers of a compound of general formula (I) may be synthesed from the appropriate optically active intermediates using any of the general processes described herein.
Thus, in a one embodiment of the invention the enantiomers of the compound 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).
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 di-p-toluoyl-D-tartaric acid, (*S*)-methoxyphenylacetic acid or di-p-toluoyl-L-tartaric acid, or using chiral HPLC procedure.

In a further embodiment the enantiomers of the compound of formula (I) may be prepared by reaction of a chiral amine (XXVII) using any of the processes described above for preparing compounds of formula (I) from amine (XXVII).

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).

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 (Scintillation proximity assay (SPA)) measured *in vitro* by the compounds' ability to displace [^{125}I]Tyr8-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 (pK_i) of displacer ligands. The pK_i values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 8.6 to 6.6. Particularly pK_i values obtained as the average of at least two determinations with Examples N°1,3,5,6,11,14,15 and 16 are within the range of 8.65 to 8.07.

The affinity of the preferred compounds of the invention for the NK_1 receptor was also determined using the NK_1 receptor binding affinity method measuring *in vitro* by the compounds' ability to displace [^{3}H] - 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 of displacer ligands (pK_i). The pK_i values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 9.32 to 8.72.

The antagonism of the compounds of the invention towards human NK_1 receptors was determined in a functional assay using FLIPR technology measuring their effect to inhibit the intracellular calcium increase induced by SP in both Human-NK_1-CHO cells and human U2OS cells transducted with NK_1 BacMan virus. The potency of the antagonist is expressed as pK_i or pK_b. The pKi values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 7.83 to 5.01. Particularly, pKi values obtained as the average of at least two determinations with Examples N° 1,3,5,6,11,14,15 and 16 are within the range of 7.83 to 5.79 with pK_b values within the range of 8.65 to 6.

The affinity of the compounds 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 of displacer ligands (pK_i). The pK_i values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 9.4 to 8.5. Particularly, pK_i values obtained as the average of at least two determinations with Examples N°1,3,5,6,11,14,15 and 16 are within the range of 8.90 to 8.04.

The potency of the compounds of the invention for inhibiting the uptake of 5-HT through the serotonin transporter was determined using the hSERT uptake method and measuring *in vitro* the compounds' ability to displace [^{3}H] 5-HT uptake from recombinant human serotonin transporter expressed in Porcine Epithelial Kidney LLCPK cells. The potency values are expressed as negative logarithm of the inhibition constant of displacer ligands that causes 50% inhibiton of the maximal 5-HT response (pIC_{50}). The pIC_{50} values obtained as the average of at least two determinations with representative compounds of the invention are within the range of 7.5 to 5.7.

Pharmacy examples

Tablets

Tablets may be prepared by the normal method such as direct compression or wet granulation.

The tablets may be film coated with a suitable film forming material such for example Opadry using standard technique.

Example A

Tablets (Direct compression)/ Capsules

Active Ingredient	20.0mg
Dibasic Calcium Phospate	123.253 mg
Crospovidone	4.5mg
Magnesium Stearate	1.5mg
Colloidal Silicon Dioxide	0.75mg

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.

Example B

Tablets /Capsules (Wet granulation)

Active ingredient	20.0mg
PVP	3 mg
Avicel	120.25mg
Crospovidone	4.5mg
Magnesium Stearate	1.5mg
Colloidal Silicon Dioxide	0.75mg

The Active ingredient and the intragranular excipients (PVP, Avicel, Crospovidone) are mixed at high main agitator (impeller) for a few minutes. The resulting mixture are wetted, adding the liquid binder (water) by spraying it into the powder while both agitators, impeller and chopper, are running at a low speed. The particles are let growing as resulting from the mechanical energy supplied (both agitators running at high speed) and dried by granulator chamber walls warming. The granules thus obtained are sieved and the other extragranular excipients (Magnesium Stearate, Colloidal Silicon Dioxide) are added and then mixed. The resulting mixture is compressed to obtained tablets or encapsulated to obtain capsules.

Example C

Tablets /Capsules(Dry Granulation)

Active ingredient	20.0mg
PVP	2 mg
Avicel	121mg
Crospovidone XL	4.5mg
Magnesium Stearate	1.5mg
Colloidal Silicon Dioxide	1mg

The Active ingredient and the intragranular excipients (PVP, Avicel, Crospovidone) are mixed and the mixture is compated by compression with flat faced punches or by passing through two grooved rollers revolving toward each other, in order to obtain the "sluga" The other extragranular excipients (Magnesium Stearate, Colloidal Silicon Dioxide) are added and then mixed. The resulting mixture is compressed to obtained tablets or encapsulated to obtain capsules.

Example D

Infusion

Active ingredient	2-50	mg/mBuffer
solution pH 4.5 suitable for infusion	qs to 100ml	
(e.g. sodium chloride in NaCl 0.9% or 5% dextrose)		

The formulation may be packed in glass vials or plastic bag.

In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:
Melting points (map.) were determined on a Buchan map. apparatus and are uncorrected. r.t. 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
HPLC (LC/MS -ES /+):refers to 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;
HPLC (LC/MS -ES /-): refers to 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.
The X-ray powder diffraction pattern of a crystalline form of the compound of the invention was obtained by loading the sample into the diffractometer (Siemens D5005 X-ray diffractometer equipped with q/q goniometer, scintillation counter and graphite monochromator. The diffractometer was set up with the instrumental parameters given below:
Instrumental parameters

Monochromatic radiation: Cu - 1.54056/1.54439

2θ range: 2°-45° 2θ

Generator voltage/current: 40kV/50mA

Step size: 0.02° 2θ

Time per step: 2 sec-1

Rotation: on

Divergence/Antiscattering slit: variable

Sample holder: round cavity or low-background plate.

The spectrum obtained was analysed using the data evaluation software EVA 7.0.

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.

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.

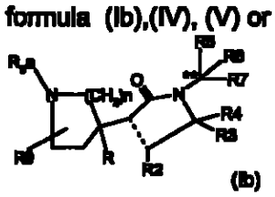
Solutions were dried over anhydrous sodium sulphate.

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

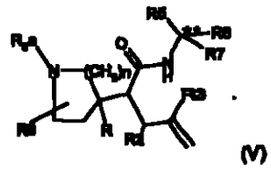
The following abbreviations are used in the text: AcOEt = ethyl acetate, CH = cyclohexane, DCE = dichloroethane, DCM = methylene chloride, DIPEA = N,N-diisopropylethylamine, DMF = N,N'-dimethylformamide, Et2O = diethyl ether, EtOH = ethanol, MeOH = methanol, TEA = triethylamine, THF = tetrahydrofuran,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

Enantiomer 1 or enantiomer 2 means a compound of the invention or an intermediate thereof as a single enantiomer whose configuration was not determined.

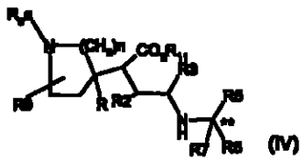
Chain enantiomer 1 or chain enantiomer 2 refers to a compound of the invention or an intermediate thereof (i.e (Ib),(IV), (V) or (VI)) wherein R_6 and R_7 are not the same group, having a single undetermined configuration at the carbon atom shown as ** in the formula (Ib),(IV), (V) or (VI).

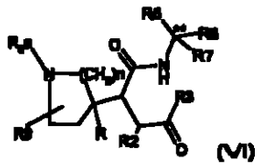


(Ib)

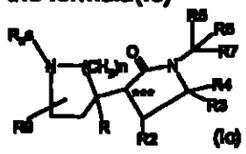


(V)


(IV)


(VI)

Diastereoisomer 1 or diastereoisomer 2 refers to a compound of the invention or an intermediate thereof having at least two stereogenic center and wherein — is a single bond, having a single but undetermined configuration at the carbon atom shown as *** in the formula(Ic)


(Ic)

Intermediate 1

[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]amine

A solution of 3,5-dichlorobenzaldehyde (54.3 g) in dry THF (300 mL) was added dropwise to lithium bis(trimethylsilyl)-amide (1M solution in THF - 340 mL) at -30°C under a Nitrogen atmosphere. The resulting orange mixture was allowed to warm to – 5°C under stirring in a Nitrogen atmosphere in 1 h, then it was cooled down to -60°C and methyllithium (1.6M solution in Et2O - 290 mL) was added keeping the internal temperature of the reaction mixture < -55°C.

The resulting dark violet reaction mixture was stirred for 1 h at -60°C under a Nitrogen atmosphere, then it was carefully quenched at -60°C with aqueous 2N hydrochloric acid solution (20 mL) followed by aqueous 6N hydrochloric acid solution to pH = 2. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was washed with 1:1 CH/Et2O (500 mL). The separated aqueous phase was then made basic (pH = 14) at 0°C with NaOH pellets. The basic aqueous phase was extracted with Et2O (4 x 400 mL), the collected organic layers were dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (60 g) as a yellow oil.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.5 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.25 – 7.15 (m, 3H); 4.05 (q, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z= 190 $[M+H]^+$.

Intermediate 2 and Intermediate 3

[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]amine (Enantiomer 1)and [1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]amine (Enantiomer 2)

A solution of (*S*)-methoxyphenylacetic acid (23 g) in acetone (140 mL) was added to a solution of intermediate 1 (25 g) in acetone (140 mL). The thick suspension was heated at 56°C for 1 h then it was stirred at r.t. overnight. The slurry was filtered and the solid residue washed with acetone (200 mL). The solid (47 g) was triturated in acetone (500 mL) by heating to reflux for 1 h, cooling to r.t. and stirring overnight. The suspension was filtered and the solid residue (29 g) washed with acetone (500 mL) and triturated three times as described above to give (*S*)-methoxyphenylacetic acid salt of [1-(3,5-dichloro-phenyl)-ethyl]amine (16.6 g). The solid was stirred in a mixture of aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (200 mL) and DCM (200 mL). The organic phase was separated, washed with brine (200 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound Intermediate 2 (8.2 g) as a colourless oil.

The same procedure was performed on a distinct batch of intermediate 1 (7.5 g) to obtain the title compound Intermediate 2 (1.6 g); the mother liquors from the precipitation were evaporated *in vacuo* to give a residue (9.5 g), which was treated with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (50 mL) and extracted with DCM (50 mL). The colourless oil thus obtained (5 g) was treated with (*R*)-methoxyphenylacetic acid (4.3 g) in acetone as described above (one precipitation and two triturations) to give (*R*)-methoxyphenylacetic acid salt of [1-(3,5-dichloro-phenyl)-ethyl]amine (3.26 g). The solid was stirred in a mixture of aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (50 mL) and DCM (50 mL). The organic phase was washed with brine (50 mL), dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound Intermediate 3 (1.6 g) as colourless oil.

Intermediate 2: (Enantiomer 1)

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.25 – 7.15 (m, 3H); 4.05 (q, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z= 190 $[M+H]^+$.

HPLC (column: Chiral-AGP 15cm x 2mm, 5µm; injection volume=1µL; mobile phase: ammonium phosphate buffer 100mM pH=4.4 / MeOH isocratic 99/1 % v/v; flow rate= 0.13 mL/min; detection: λ=210 nm): retention time = 5.4 minutes; purity (a/a %) >98%.

Intermediate 3: (Enantiomer 2)

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.25 – 7.15 (m, 3H); 4.05 (q, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z= 190 $[M+H]^+$.

HPLC (column: Chiral-AGP 15cm x 2mm, 5µm; injection volume=1µL; mobile phase: ammonium phosphate buffer 100mM pH=4.4 / MeOH isocratic 99/1 % v/v; flow rate= 0.13 mL/min; detection: λ=210 nm): retention time = 6.2 minutes; purity (a/a %) >99%.

Intermediate 4
[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 2N hydrochloric acid solution (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 5 and Intermediate 6
[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amine and [(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amine

To a solution of Intermediate 4 (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 r.t. 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 r.t. 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*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amine (0.45 g). The solid was stirred in a mixture of aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (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 5 (0.25 g) as a colourless oil.

The mother liquors from the precipitation and first trituration were collected, concentrated *in vacuo*, treated with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (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*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amine (0.43 g). A portion of this solid (200 mg) was stirred in a mixture of aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (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 6 (0.100 g) as colourless oil.

Intermediate 5:
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 $[M-NH_2]^+$.
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 6:
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 $[M-NH_2]^+$.
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 7
1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)methanamine

The 3-chloro-1-naphthalenecarbaldehyde (2 g) dissolved in dry THF (12 mL) was added dropwise to lithium bis(trimethylsilyl)amide 1M in THF (11.5 mL) previously cooled at -40°C. The resulting yellow mixture was stirred from -40°C to -20°C over 1.5h; then it was cooled down at -50°C and lithium aluminium hydride 1M in Et2O (10.6 mL) was added; the mixture was stirred at -40°C for 2h then it was quenched with HCl 2N (10 mL) and allowed to reach room temperature. The reaction mixture was diluted with further aqueous HCl 2N solution (20 mL) and extracted with CH/Et_2O 1/1 (50 mL). The acidic aqueous phase was basified at 0°C with NaOH pellets until pH=14, then it was extracted with

diethyl ether (2 x 150 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (1.78 g) as a white solid.
T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf=0.43 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z= 175 $[M-NH_2]^+$.

Intermediate 8
4-(Aminomethyl)-2-naphthalenecarbonitrile
The 4-(hydroxymethyl)-2-naphthalenecarbonitrile (200mg) is dissolved, under inert atmosphere, into a 3 necked flask equipped with a reflux condenser, with the solvent mixture DMF (4 mL) and CCl4 (1mL). PPh3 and NaN3 are added in sequence and then the reaction mixture is heated at 90°C for 2h (disappearance of the starting material). H2O (5mL) is added , followed by AcOEt (20mL); the phase are separated and organic phase is washed with brine (10mL). The crude obtained after evaporation of the solvents is dissolved in THF (3mL) and H2O (1mL) and the reaction mixture is stirred overnight at r.t. before being worked up by dilution with AcOEt (100 mL) and washing with H20 (15mL) and then with brine (15mL). The crude obtained after evaporation of the solvents is purified by flash chromatography (from DCM to DCM/MeOH 95/5) affording 0.138g of the desired compound as a pale yellow oil.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.14 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.69 – 7.60 (m, 2H); 7.66 (s, 1H); 4.36 (s, 2H).

Intermediate 9
4-(Bromomethyl)-2-naphthalenecarbonitrile

To a solution of 4-(hydroxymethyl)-2-naphthalenecarbonitrile (200 mg) in dry DCE (5 mL), CBr_4 (542.8 mg) and $(Ph)_3P$ were added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 40 min and then quenched with 40 mL of water. The aqueous phase was washed with DCM (3 x 40 mL). The combined organic extracts were dried, concentrated, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 1:1) to give the title compound (216 mg) as a white foam.
MS (ES/+): m/z=247 $[M+H]^+$.

Intermediate 10 and 11
Methyl 4-bromo-7-fluoro-2-naphthalenecarboxylateand methyl 4-bromo-6-fluoro-2-naphthalenecarboxylate
Isoamylnitrite (3.56 mL) dissolved in dimethoxyethane (16 mL) and a solution of 2-amino-4-fluorobenzoic acid (4.11 g) in dimethoxyethane (16 mL) were both added in separate streams at matching rate over 90 min to a refluxing solution of 3-bromo-coumalic acid

methyl ester (3 g) in dimethoxyethane (25 mL) and catalytic amount of trifluoroacetic acid (21 mg). The reaction mixture was heated under reflux for a further 1 h after the end of the additions.Then the temperature was decreased to 50°C and toluene (40 mL) was added. The mixture was then cooled to r.t., the phases were separated and the organic one was extracted with aqueous 0.5 M NaOH (20 mL), aqueous 5% sodium metabisolfite (20 mL), water (20 mL), aqueous 2M HCl (20 mL) and finally water (20 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= 95:5 to give the title compound 10 (625 mg) and title compound 11 (547 mg) as yellow oils.

Intermediate 10
T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.67.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.48 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.27 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.46 (td, 1H);3.96 (s, 3H).

Intermediate 11
T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.60.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.53 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.94 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.34 (td, 1H); 3.96 (s, 3H).

Intermediate 12
4-Bromo-7-fluoro-2-naphthalenecarboxylic acid
Intermediate 10 (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 r.t. and aqueous 2M HCl solution was added. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the organic extracts were dried and evaporated *in vacuo* 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 13
4-bromo-6-fluoro-2-naphthalenecarboxylic acid
Intermediate 11 (3.89 g) was dissolved in THF (60 mL) and water (30 mL) and then $LiOH·H_2O$ (2.32 g) was added. The mixture was heated at 80°C for 2h. Then it was cooled to r.t. and aqueous 2M HCl solution was added. The aqueous phase was extracted with

AcOEt and the organic extracts were dried and evaporated *in vacuo* to give the title compound (3.4 g) as a yellow solid.
HPLC (LC/MS -ES /-): t_R = 4.00 min
MS (ES/-): m/z=267 $[M-H]^-$

Intermediate 14
4-Bromo-7-fluoro-*N*-hydroxy-2-naphthalenecarboxamide

Intermediate 12 (850 mg) was dissolved in DMF (3 mL) and then TBTU (1.32 g) 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 solution was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The organic phase was then washed with aqueous std $NaHCO_3$ solution, dried and evaporated *in vacuo* 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 15
4-Bromo-7-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate 14 (360 mg) was suspended in fluoro benzene (11 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t. 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 r.t. and aqueous std $NaHCO_3$ solution was added and the aqueous phase extracted with AcOEt. The organic extracts were collected, dried and evaporated *in vacuo* 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 16
4-Bromo-6-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

A solution of Intermediate 13 (3.2 g), TBTU (4.58 g) and DIPEA (3.19 mL) in anhydrous DMF (50 ml) was stirred at r.t. for 1 h under a Nitrogen atmosphere. 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazane (5.02 mL) was added and the mixture stirred at r.t. overnight. The mixture was washed with aqueous 5% $NaHCO_3$ solution, with an aqueous 2M HCl solution, and then the organic layer was dried, concentrated *in vacuo* to obtain a compound Intermediate (3.15 g) which was dissolved in thionyl chloride (45 mL) and refluxed for 2 h

under a Nitrogen athmosphere. Then the solvent was removed *in vacuo* to obtain the title compound as a pale brown solid (1.66 g).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.18 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.43 (td, 1H).

Intermediate 17

4-Ethenyl-7-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

A solution of intermediate 15 (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 r.t. and aqueous std $NaHCO_3$ solution and AcOEt were added; the organic phase was separated, washed with aqueous 10% KF solution, dried and evaporated *in vacuo* 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 18

4-Ethenyl-6-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

A solution of intermediate 16 (1.66 g), TETRAKIS (triphenylphosphine) Palladium (0) (485 mg), tributyl(ethenyl)stannane (2.34 mL) and one crystal of hydroquinone in dry toluene (50 mL) was heated at 110°C for 4h. The mixture was then cooled to r.t. and aqueous std $NaHCO_3$ solution and AcOEt were added; the organic phase was separated, washed with aqueous 10% KF solution, dried and evaporated *in vacuo* to give the crude. It was then purified by flash cromatography eluting by CH:AcOEt=95:5 to 9:1, to give the title compound (1.21 g) as a yellow solid.
T.l.c.: CH/AcOEt 95:5, Rf=0.39.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.13 (s, 1H); 7.91 (dd, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.38 (td, 1H); 7.25 (dd, 1H); 5.83 (d, 1H); 5.61 (d, 1H).

Intermediate 19

7-Fluoro-4-formyl-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate 17 (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 r.t. and under Nitrogen atmosphere for 4 h. Then a 5%

solution of sodium methabisolfite in aqueous std $NaHCO_3$ solution was added; the organic phase was extracted with AcOEt, dried and evaporated *in vacuo* 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 20
6-Fluoro-4-formyl-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate 18 (100 mg) was dissolved in THF (3 mL) and water (1 mL); aqueous 4% osmium tetroxide solution (310 μL) and sodium periodate (217 mg) were added and the solution was vigorously stirred at r.t. and under Nitrogen atmosphere for 4 h. Then a 5% solution of sodium methabisolfite in aqueous std $NaHCO_3$ solution was added; the organic phase was extracted with AcOEt, dried and evaporated *in vacuo* to give the title compound (99 mg) as a pale yellow solid.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 10.31 (s, 1H); 9.00 (dd, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H);7.50 (td, 1H).

Intermediate 21
4-(Bromomethyl)-7-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate 19 (540 mg) was dissolved in MeOH (30 mL) under a Nitrogen athmosphere, the solution was cooled at 0°C and $NaBH_4$ (102 mg) was added portionwise. After 1 h, aqueous NH4Cl std solution was added and the solution was stirred for ½ h. Then AcOEt was additioned and the organic phase was separated, dried and concentrated *in vacuo* to give a crude which was purified by flash chromatography by CH:AcOEt= 9:1 to afford the a compound intermediate {MS (ES/+): m/z=202 $[M+H]^+$} (383 mg) as a white solid.
A portion of this compound (200 mg) was suspended in DCE (10 mL) at r.t. and under a Nitrogen athmosphere; then triphenylphosphine (524 mg) and carbontetrabromide (498 mg) were added and the solution was stirred under these conditions for 2h. Water was added and the aqueous phase was extracted with DCM. The organic extracts were dried and evaporated in vacuo to give a crude which was purified by flash chromatography eluting with CH:AcOEt= 99:1 to 9:1 to afford the title compound (130 mg) as a white solid.
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.2 (dd, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.53 (td, 1H); 4.66 (s, 2H).

Intermediate 22

4-(Bromomethyl)-6-fluoro-2-naphthalenecarbonitrile

Intermediate 20 (8300 mg) was dissolved in MeOH (50 mL) under a Nitrogen athmosphere, the solution was cooled at 0°C and $NaBH_4$ (158 mg) was added portionwise. After 1 h, aqueous NH4Cl std solution was added and the solution was stirred for ½ h. Then AcOEt was additioned and the organic phase was separated, dried and concentrated *in vacuo* to give a crude which was purified by flash chromatography by CH:AcOEt= 9:1 to afford the a compound Intermediate {MS (ES/+): m/z=202 $[M+H]^+$} (383 mg) as a white solid.

A portion of this compound (180 mg) was suspended in DCE at r.t. and under a Nitrogen athmosphere; then triphenylphosphine (473 mg) and carbontetrabromide (450 mg) were added and the solution was stirred under these conditions for 2h. Water was added and the aqueous phase was extracted with DCM. The organic extracts were dried and evaporated in vacuo to give a crude which was purified by flash chromatography eluting with CH:AcOEt= 99:1 to 9:1 to afford the title compound (124 mg) as a white solid.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.2 (s, 1H); 7.96 (dd, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.43 (td, 1H); 4.83 (s, 2H).

Intermediate 23

4-[(1-Cyano-1-ethoxycarbonyl)-methylene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Ethyl cyanoacetate (13.9 mL), ammonium acetate (4.64 g) and acetic acid (6.9 mL) were added, under a Nitrogen atmosphere, to a solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (20 g) in anhydrous toluene (200 mL) in a round bottom flask equipped with a Dean Stark apparatus. The mixture was heated to 110°C for 2 h, then to 85°C overnight and finally to 130°C for 4 h. The mixture was allowed to cool to r.t. and washed with aqueous 1M sodium hydroxide solution, water and brine. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo* to a residue, which was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 8:2) to give the title compound (15.54 g) as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, Rf=0.35 (detection with ninhydrine).

IR (nujol, cm^{-1}): 2229 (C≡N), 1720 and 1694 (C=O).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.29 (q, 2H); 3.61 (t, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.13 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 1.49 (s, 9H); 1.36 (t, 3H).

MS (ES/+): m/z=295 $[M+H]^+$.

Intermediate 24
4-(1-Cyano-1-ethoxycarbonyl-methyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

A solution of 4-fluorophenyl magnesium bromide (1.0M in THF, 49 mL) was added dropwise to a mixture of Intermediate 23 (8 g) and copper iodide (1.57 g) in anhydrous THF (65 mL) previously cooled to 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred under these conditions for 1 h and then allowed to warm to r.t. and stirred at 23°C for 2 h. The mixture was cooled to 0°C, treated with aqueous 3M hydrochloric acid solution until pH=5 and extracted with AcOEt (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with an aqueous saturated ammonium chloride solution (200 mL), dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 85:15) to give the title compound (9.8 g) as a yellow oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.35 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.31 (dd, 2H); 7.06 (t, 2H); 3.95 (q, 2H); 3.87 (bs, 2H); 3.54 (t, 1H); 2.85 (bt, 2H); 2.53 (dt, 2H); 1.9 (m, 2H); 1.4 (s, 9H); 1.02 (t, 3H).

MS (ES/+): m/z=391 $[M+H]^+$.

Intermediate 25
4-Carboxymethyl-(4-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

A mixture of Intermediate 24 (0.448 g) in acetic acid (2 mL), conc. sulfuric acid (1 mL) and water (1 mL) was heated to 140°C overnight. The solution was allowed to cool to r.t. and dropped into an aqueous 2.5M sodium hydroxide solution (50 mL). Then, di-tert-butyl-dicarbonate (500 mg) was added and the resulting mixture was stirred at r.t. for 5 h. It was cooled to 0°C and treated with aqueous 6N hydrochloric acid solution until pH=3-4 and then extracted with AcOEt (20 mL). The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 7:3) to give the title compound (210 mg) as a pale yellow foam.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.25 (detection with ninhydrine).

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 11.78 (bs, 1H); 7.4 (dd, 2H); 7.15 (t, 2H); 3.45 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 2.54 (s, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.37 (s, 9H).

MS (ES/-): m/z=336 $[M-H]^-$.

Intermediate 26
1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1-piperidinecarboxylate

To a solution of Intermediate 25 (20 g) in dry DCM (250 mL) under a Nitrogen atmosphere at r.t., DIPEA (26 mL) and TBTU (20.9 g) were added. The mixture was stirred at r.t. for

40 minutes, then dry MeOH (10 mL) was added and the brown dark mixture was stirred at r.t. for 14 h.

The reaction mixture was diluted with DCM (200 mL) and washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate solution (2 x 250 mL) and then with brine (250 mL); the organic phase was dried, concentrated *in vacuo* to give the title compound (28.6 g) as a brown dark oil.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.72 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z = 374 $[M+Na]^+$.

Intermediate 27

1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-[1-[(methyloxy)carbonyl]-3-buten-1-yl]-1-piperidinecarboxylate

To a solution of crude intermediate 26 (38.7 g) in dry THF (300 mL) at -60°C and under a Nitrogen atmosphere, lithium bis(trimethylsilyl)-amide (1M solution in THF -120 mL) was added dropwise. The resulting mixture was warmed up to –15°C and stirred at that temperature for 2 h, then cooled again to -60°C for the addition of allylbromide (11 mL). The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched at 5°C with water (25 ml), THF was evaporated *in vacuo* and the residue oil was dissolved in Et2O (400 mL) and washed with aqueous saturated NH_4Cl solution (300 mL) and then with brine (2 x 200 mL). The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* and the brown dark oil residue (38.5 g) was purified by flash chromatography (Biotage Flash 75L, CH/AcOEt 9:1). The title compound was obtained as a yellow oil (26 g).

T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, Rf=0.39 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z = 414 $[M+Na]^+$.

Intermediate 28

2-[1-[[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-4-pentenoic acid

Method A

To a solution of intermediate 27 (38.7 g) in isopropanol (200 mL) was added an aqueous lithium hydroxide solution (25 g in 200 mL). The resulting suspension was refluxed for 24 h, further lithium hydroxide (12.5 g in 100 mL of water) was added and the suspension refluxed for further 48 h.

Isopropanol was evaporated in vacuo and the basic aqueous phase (pH = 14) was extracted with Et2O (2 x 300 mL). The aqueous phase was acidified at 0°C with aqueous 5N hydrochloric acid solution (230 mL) until pH= 4.5. The acidic aqueous phase was then

extracted with AcOEt (3 x 600 mL); the collected organic phases were dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (29 g) as a white solid.
T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, Rf=0.06 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z = 400 $[M+Na]^+$
MS (ES/-): m/z = 376 $[M-H]^-$.
Method B

Intermediate 64 (0.76g) was taken up with of dry THF (4 ml) under N_2. The solution was cooled to –20°C and a THF solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (2.41 ml) was added dropwise over 10 min maintaining the temperature between –20°C and –15°C The reaction was stirred for 15 min between –20°C and –15°C and $Pd(PPh_3)_4$ (0.23g) was added in one portion . The reaction was then allowed to reach room temperature and monitored by HPLC.
The solution is diluted with Ethyl ether 3ml then a solution of potassium carbonate 5ml is added. The organic is collected and concentrated to foam to give the title compound (0.624g).
NMR (DMSO): δ (ppm) 12.1 (broad, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.16 (t, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 3.78 (bm, 2H), 2.8-2.4 (bm, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.24 (d, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Intermediate 29
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(3,5-dichlorophenyl)methyl]amino}carbonyl)-3-buten-1-yl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate
To a solution of Intermediate 28 (29 g) in dry DMF (280 mL), DIPEA (33 mL) and TBTU (27.1 g) were added, the solution became dark and after 45 minutes of stirring at r.t., 3,5-dichlorobenzylamine (14.2 g) was added; the reaction mixture turned to orange; it was stirred for 1 h at r.t. under a Nitrogen atmosphere then it was diluted with AcOEt (800 mL) and washed with Ice/water 1/1 (4 x 400 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the crude title compound (38.8 g) as a pale orange foam. This material was purified by flash chromatography (Biotage Flash 75L, CH/AcOEt 85:15) to obtain the title compound (36.6 g) as a white foam.
T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.45 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=557 $[M+Na]^+$.

Intermediate 30
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino}carbonyl)-3-buten-1-yl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Chain Enantiomer 1)

DIPEA (0.7 mL) and TBTU (0.835 g) were added to a solution of intermediate 28 (0.77 g) in anhydrous DMF (12 mL) under a Nitrogen atmosphere. After stirring for 45 minutes, intermediate 2 (0.44 g) was added. The mixture was stirred at r.t. for 14 h, then it was diluted with AcOEt and washed with cold water. The organic layer was dried, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 7:3) to give the title compound (0.955 g) as a colourless oil.
T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, Rf=0.35 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=571 $[M+Na]^+$.

Following the same procedure described for intermediate 30, intermediates 31 and 32 were obtained.

Intermediate 31
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino}carbonyl)-3-buten-1-yl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Chain Enantiomer 2)
Starting from intermediate 28 (0.77 g) and using intermediate 3, 0.9 g of the title compound were obtained.
T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, Rf=0.33 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=571 $[M+Na]^+$.

Intermediate 32
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(1*R*)-1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}carbonyl)-3-buten-1-yl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate
Starting from intermediate 28 (313 mg) and using intermediate 5, 320 mg of the title compound were obtained.
T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.45 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=587 $[M+Na]^+$.

Intermediate 33
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(1*S*)-1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}carbonyl)-3-buten-1-yl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate
To a solution of intermediate 28 (320 mg) in dry DMF (6 mL), DIPEA (0.296 mL) and TBTU (354 mg) were added, the solution became dark and after 1 h of stirring at r.t., intermediate 6 (0.192 mg) dissolved in DMF (1 mL) was added; the reaction mixture was stirred for 4 h at r.t. under a Nitrogen atmosphere then it was diluted with AcOEt (10 mL) and washed with ice/water 1/1. The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the crude title compound that was purified by flash chromatography (elution with CH/AcOEt 95:5 to 8:2) to obtain the title compound (0.451 g) as a white foam.
T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.4 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=587 $[M+Na]^+$.

Intermediate 34

1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(3-chloro-1-naphthalenyl)methyl]amino}carbonyl)-3-buten-1-yl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

To a solution of Intermediate 28 (400 mg) in dry DMF (4 mL), DIPEA (0.46 mL) and TBTU (374 mg) were added, after 20 minutes of stirring at r.t., 3-chloronaphtylamine (213 mg) was added; the reaction mixture was stirred for 14 h at r.t. under a Nitrogen atmosphere then it was diluted with AcOEt (25 mL) and washed with Ice/brine (3 x 30 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the crude title compound that was purified by flash chromatography (elution with CH to CH/AcOEt 8:2) to obtain the title compound (500 mg) as a white solid.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.34 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z=573 $[M+Na]^+$.

Intermediate 35

1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl]amino}carbonyl)-3-buten-1-yl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

To a solution of Intermediate 28 (269 mg) in dry DMF (3 mL), DIPEA (0.30 mL) and TBTU (230 mg) were added, after 20 minutes of stirring at r.t., 3-cyanonaphtylamine (130 mg) was added; the reaction mixture was stirred for 14 h at r.t. under a Nitrogen atmosphere then it was diluted with AcOEt (25 mL) and washed with Ice/brine (3 x 30 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give the crude title compound that was purified by flash chromatography (elution with CH to CH/AcOEt 1:1) to obtain the title compound (165 mg) as a white solid.

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.27 (detection with ninhydrine).

MS (ES/+): m/z = 564 $[M+Na]^+$.

Intermediate 36

1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-[1-[(methyloxy)carbonyl]-3-oxopropyl]-1-piperidinecarboxylate

To a suspension of Intermediate 27 (2 g) in THF (9 mL) and water (3 mL) osmium tetraoxide 4% wt solution in water (0.3 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 15 min during which it became dark, then $NaIO_4$ (2.18 g) was added and the brownish reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. After this time it was diluted with water and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 1:9).

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

Intermediate 37
1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

3,5-Dichlorobenzylamine (117 mg) was added to a solution of Intermediate 36 (180 mg) in dry dichloroethane (5 mL) under a Nitrogen atmosphere. After stirring for 1 h at r.t. $NaBH(OAc)_3$ (169 mg) was added and the resulting mixture was stirred at r.t. overnight. Then it was diluted with DCM, washed with an aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried and concentrated *in vacuo* to give a crude oil, which was purified by flash chromatography (Biotage Flash 25M, CH/AcOEt 4:1). The two fractions corresponding to products with Rf=0.36 and Rf=0.50 (CH/AcOEt 1:1, detection with ninhydrine) were collected to give, after evaporation, an oil (40 mg) which was then dissolved, under a Nitrogen atmosphere, in dry MeOH (5 mL) and to which sodium methoxide (4.5 mg) was added. The mixture was refluxed for 5 h, then it was allowed to cool to r.t. and solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt, washed with an aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried and concentrated *in vacuo*. The crude product thus obtained was purified by flash chromatography (CH/AcOEt 9:1) to give the title compound (35 mg) as a colourless oil.
T.l.c.: CH/ AcOEt 1:1, Rf=0.5 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.31 (dd, 2H); 7.2 (t, 1H); 6.98 (t, 2H); 6.83 (d, 2H); 4.25 (d, 1H); 4.04 (d, 1H); 3.76 (b, 2H); 3.01 (td, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.82 (bm, 1H); 2.63 (dd, 1H); 2.41 (b, 1H); 2.18 (bd, 1H); 2.05-2.15 (m, 2H); 1.94 (b, 1H); 1.81 (b, 1H); 1.69 (m, 1H); 1.4 (s, 9H).
MS (ES/+): m/z=543 $[M+Na]^+$.

Intermediate 38
1,1-Dimethylethyl 4-[3-[[(1S)-1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino]-1-[(methyloxy)carbonyl]propyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

To a solution of Intermediate 36 (45 mg) in dry CH_3CN (7 mL) Intermediate 6 (23.5 mg) was added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (35 mg) was added portionwise (exothermic reaction observed). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then CH_3CN was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (100 mL) and washed with water (80 mL) and then with brine (2 x 100 mL). The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash

chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 8:2) to give the title compound (745 mg) as a white solid.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.9 min

MS (ES/+): m/z=583 $[M+H]^+$

Intermediate 39

1,1-Dimethylethyl 4-[3-[[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino]-1-[(methyloxy)carbonyl]propyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Chain Enantiomer 1)

To a solution of Intermediate 36 (300 mg) in dry CH_3CN (8 mL) Intermediate 2 (144.3 mg) was added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (241.7 mg) was added portionwise (exothermic reaction observed). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then CH_3CN was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (100 mL) and washed with water (80 mL) and then with brine (2 x 100 mL). The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 1:1) to give the title compound (351 mg) as a white foam.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.48 (detection with ninhydrine)

MS (ES/+): m/z=587 $[M+H]^+$

Intermediate 40

1,1-Dimethylethyl 4-[3-[[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino]-1-[(methyloxy)carbonyl]propyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Chain Enantiomer 2)

To a solution of Intermediate 36 (300 mg) in dry CH_3CN (8 mL) Intermediate 3 (144.3 mg) was added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (241.7 mg) was added portionwise (exothermic reaction observed). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then CH_3CN was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (100 mL) and washed with water (80 mL) and then with brine (2 x 100 mL). The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 1:1) to give the title compound (390 mg) as a white foam.

T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.48 (detection with ninhydrine)

MS (ES/+): m/z=587 $[M+H]^+$

Intermediate 41

1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-[1-[(methyloxy)carbonyl]-3-(((1R)-1-[4-(methyloxy)phenyl]ethyl)amino)propyl]-1-piperidinecarboxylate

To a solution of Intermediate 36 (318 mg) in dry CH_3CN (10 mL) (R)-1-(4-Methoxyphenyl)ethyl-amine (122 mg) was added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (257.6 mg) was added portionwise (exothermic reaction observed). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then CH_3CN was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (150 mL) and washed with water (100 mL) and then with brine (2 x 100 mL). The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* to give the title compound (461 mg) as a foam.

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

Intermediate 42 and Intermediate 43

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(1S)-1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Diastereoisomer 1)1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(1S)-1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Diastereoisomer 2)

A mixture of Intermediate 38 (48 mg) and NaOMe (6.66 mg) in dry MeOH (5 mL) was processed by microwave irradiation at 150°C (2 cycles of 12 min, one cycle of 15 min and 2 cycles of 30 min). Then MeOH was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in AcOEt (100 mL) and washed with water (80 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give an oil. This material was dissolved in dry DCM (6 mL) and then Di-tert-butyl dicarbonate (18.6 mg) was added to this mixture. After stirring for 1 h at r.t., DCM was evaporated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 8:2) to give Intermediate 42 (21 mg) and Intermediate 43 (19 mg).

Intermediate 42

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.29 (detection with ninhydrine).

HPLC (LC/MS -ES /+):t_R = 6.9 min

MS (ES/+): m/z=495 $[M-tBut]^+$

Intermediate 43

T.l.c.: CH/AcOEt 7:3, Rf=0.21(detection with ninhydrine).

HPLC (LC/MS -ES /+):t_R = 6.8 min

MS (ES/+): m/z=495 $[M-tBut]^+$

Intermediate 44 and Intermediate 45

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 1) 1,1-Dimethylethyl 4-[1-[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1)

A mixture of intermediate 39 (351 mg) and NaOMe (67 mg) in dry MeOH (4 mL) was processed by microwave irradiation at 150°C (3 cycles of 30 min and one cycle of 20 min). Then MeOH was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in AcOEt (100 mL) and washed with water (80 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give an oil. This material was dissolved in dry DCM (6 mL) and then Di-tert-butyl dicarbonate (135.2 mg) and TEA (0.13 mL) were added to this mixture. After stirring for 1 h at r.t., DCM was evaporated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 1:1) to give Intermediate 44 (125 mg) {first spot to be eluted having MS (ES/+): m/z=535 $[M+H]^+$ } and Intermediate 45 (165 mg) {second spot to be eluted having MS (ES/+): m/z=535 $[M+H]^+$}.

Intermediate 46 and Intermediate 47

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 2) 1,1-Dimethylethyl 4-[1-[1-(3,5-dichlorophenyl)ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 2)

A mixture of intermediate 40 (390 mg) and NaOMe (74.4 mg) in dry MeOH (4 mL) was processed by microwave irradiation at 150°C (3 cycles of 30 min and one cycle of 20 min). Then MeOH was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in AcOEt (100 mL) and washed with water (80 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give an oil. This material was dissolved in dry DCM (6 mL) and then Di-tert-butyl dicarbonate (150.4 mg) and TEA (0.14 mL) were added to this mixture. After stirring for 1 h at r.t., DCM was evaporated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 1:1) to give Intermediate 46 (125 mg) {first spot to be eluted having MS (ES/+): m/z=535 $[M+H]^+$ } and Intermediate 47 (165 mg) {second spot to be eluted having MS (ES/+): m/z=535 $[M+H]^+$}.

Intermediate 48 and Intermediate 49

1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-(1-[(1*R*)-1-[4-(methyloxy)phenyl]ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl)-1-piperidinecarboxylate (Diastereoisomer 1)1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-(1-[(1*R*)-1-[4-(methyloxy)phenyl]ethyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl)-1-piperidinecarboxylateDiastereoisomer 2)

To a solution of intermediate 41 (740 mg) in dry Toluene (10 mL) Pyridine (1.13 mL) was added, the mixture was heated at 130°C and it was stirred at this temperature over

weekend. Then toluene was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in AcOEt (150 mL) and washed with water (100 mL). The organic phase was dried, concentrated *in vacuo* to give an oil. The crude was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 8:2) to give Intermediate 48 (201.5 mg) and Intermediate 49 (218.5 mg).

Intermediate 48
HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 6.3 min
MS (ES/+): m/z=442 $[M\text{-}tBut]^+$

Intermediate 49
HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 6.6 min
MS (ES/+): m/z=442 $[M\text{-}tBut]^+$

Intermediate 50
1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-5-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

To a suspension of Intermediate 29 (0.72 g) in THF (37.5 mL) and water (12.5 mL) osmium tetraoxide 4% wt solution in water (0.8 mL) was added. The mixture was stirred for 20 minutes during which it became dark, then $NaIO_4$ (1.15 g) was added portionwise in 10 minutes and the brownish reaction mixture was stirred at r.t. for 12 h, thus becoming a milky suspension. The reaction mixture was diluted with AcOEt (250 mL) and washed with water (4 x 50 mL) and then with brine (40 mL). The organic phase was dried and concentrated *in vacuo* to give a brown-grey foam (0.635 g). This material was purified by flash chromatography (Biotage Flash 40S, CH/AcOEt 6:4 to 1:1) affording the title compound (0.335 g) as a white foam.
T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.33 (detection with ninhydrine)
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.32 (dd, 2H); 7.21 (s, 1H); 6.98 (t, 2H); 6.78 (s, 2H); 4.61 (d, 1H); 4.45 (bt, 1H); 3.91 (d, 1H); 3.85 – 3.68 (bm, 2H); 3.05 (t, 1H); 2.95 – 2.78 (bm, 2H); 2.25 – 2.15 (m, 3H); 2.11 – 1.60 (m, 3H); 1.39 (s, 9H).
MS (ES/+): m/z=559 $[M+Na]^+$.

Intermediate 51
1,1-Dimethylethyl 4-[1-[[[(3,5-dichlorophenyl)methyl]amino]carbonyl]-3-oxopropyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Chain Enantiomer 1)

To a suspension of intermediate 30 (0.07 g) in THF (2 mL) and water (0.5 mL) osmium tetraoxide 4% wt solution in water (3.2 mL) was added. The mixture was stirred r.t. for 1 h during which it became dark, then $NaIO_4$ (0.082 g) was added portionwise and the brownish reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. After this time it was diluted with water and extracted with AcOEt. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 7:3) to afford the title compound as a yellow oil (0.047 g). T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf=0.37 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.70 (s, 1H); 7.24 (s, 2H); 7.13 (dd, 2H); 6.96 (s, 1H); 6.93 (t, 2H); 5.40 (bq, 1H); 3.96 - 3.82 (m, 2H); 3.02 (dd, 1H); 2.71 – 2.35 (m, 4H); 2.11 - 1.85 (m, 2H); 1.74 – 1.57 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.33 (d, 3H).
MS (ES/+): m/z=573 $[M+Na]^+$.

Intermediate 52
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(1S)-1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]amino}carbonyl)-3-oxopropyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

To a suspension of intermediate 33 (0.45 g) in THF (4 mL) and water (1 mL) osmium tetraoxide 4% wt solution in water (0.05 mL) was added. The mixture was stirred r.t. for 40 minutes during which it became dark, then $NaIO_4$ (0.35 g) was added portionwise and the brownish reaction mixture was stirred at r.t. for 1.15 h. After this time it was diluted with AcOEt and extracted with water. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 6:4) to afford the title compound as a yellow oil (0.128 g).
MS (ES/+): m/z=589 $[M+Na]^+$.

Intermediate 53
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(3-chloro-1-naphthalenyl)methyl]amino}carbonyl)-3-oxopropyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate
To a suspension of intermediate 34 (500 mg) in THF (3.75 mL) and water (1.25 mL) osmium tetraoxide 4% wt solution in water (0.057 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 15 minutes during which it became dark, then $NaIO_4$ (388 mg) was added portionwise and the brownish reaction mixture was diluted with water (2.5 mL) and THF (2.5 mL) and stirred at r.t. for 1.5 h. After this time it was diluted with AcOEt (30 mL) and washed with water (30 mL), then with brine (30 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (elution from CH to CH/AcOEt 1:1) to afford the title compound as a white solid (210 mg).

T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf= 0.16 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=575 $[M+Na]^+$.

Intermediate 54
1,1-Dimethylethyl 4-[1-({[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl]amino}carbonyl)-3-oxopropyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate
To a suspension of Intermediate 35 (165 mg) in THF (3 mL) and water (1 mL), osmium tetraoxide 4% wt solution in water (0.020 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 15 minutes during which it became dark, then $NaIO_4$ (130 mg) was added portionwise and the brownish reaction mixture was stirred at r.t. for 1.5 h. After this time it was diluted with AcOEt (30 mL) and washed with water (30 mL), then with brine (30 mL). The organic layer was dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (elution from CH/AcOEt 7:3 to CH/AcOEt 1:1) to afford the title compound as a white solid (120 mg).
T.l.c.: CH/AcOEt 6:4, Rf= 0.08 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z = 566 $[M+Na]^+$.

Intermediate 55
1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-3-pyrrolidinyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)
A suspension of Intermediate 48 (30 mg), Ammonium cerium(IV) nitrate (99.4 mg), Silica gel (142 mg) and a 3:1 mixture of CH_3CN/water (1.2 mL) was stirred for 10 min under Nitrogen atmosphere at r.t. and then quenched with an aqueous saturated sodium sulfite solution (1 mL) and an aqueous saturated sodium carbonate solution (1 mL). The liquid was decanted from the insoluble cerium carbonate salts, and the aqueous phase washed with DCM (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 0:10) to give the title compound (21 mg) as a white foam.
HPLC (LC/MS -ES /+):t_R = 5.7 min
MS (ES/+): m/z=307 $[M-tBut]^+$

Intermediate 56
1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-3-pyrrolidinyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)
A suspension of Intermediate 49 (192 mg), Ammonium cerium(IV) nitrate (641.2 mg), Silica gel (923 mg) and a 3:1 mixture of CH_3CN/water (8 mL) was stirred for 10 min under Nitrogen atmosphere at r.t. and then quenched with an aqueous saturated sodium sulfite

71

solution (2 mL) and an aqueous saturated sodium carbonate solution (2 mL). The liquid was decanted from the insoluble cerium carbonate salts, and the aqueous phase washed with DCM (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 1:1) to give the title compound (105 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 5.5 min

MS (ES/+): m/z=307 $[M\text{-}tBut]^+$

Intermediate 57

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

NaH (12.6 mg) was added to a solution of Intermediate 55 (57 mg) in dry DMF (3.0 mL) at 0°C under Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes; then Intermediate 9 (43 mg) was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for 35 min and then quenched water and brine; the aqueous phase was washed with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 6:4) to give the title compound (41 mg) as a white foam.

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

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 6.6 min

MS (ES/+): m/z=428 $[M\text{-}BOC]^+$

Intermediate 58

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3-cyano-1-naphthalenyl)methyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

NaH (11.5 mg) was added to a solution of Intermediate 56 (52 mg) in dry DMF (3.0 mL) at 0°C under Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes; then Intermediate 9 (39 mg) was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for 35 min and then quenched water and brine; the aqueous phase was washed with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 8:2 to 6:4) to give the title compound (41 mg) as a white foam.

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

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

Intermediate 59

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3-cyano-6-fluoro-1-naphthalenyl)methyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

NaH (11 mg) was added to a solution of Intermediate 22 (49 mg) in dry DMF (3.0 mL) at 0°C under Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes; then Intermediate 21 (39 mg) was added. The reaction mixture was heated at 40°C for ½ h and then quenched with Ice; the aqueous phase was washed with AcOEt (3 x 30 mL), the collected organic extracts were washed with brine and dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 8:2) to give the title compound (28 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 6.41 min

MS (ES/+): m/z=468 $[M+Na]^+$

Intermediate 60

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3-cyano-7-fluoro-1-naphthalenyl)methyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 2)

NaH (11 mg) was added to a solution of Intermediate 56 (49 mg) in dry DMF (3.0 mL) at 0°C under Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes; then Intermediate 22 (39 mg) was added. The reaction mixture was heated at 40°C for ½ h and then quenched with Ice; the aqueous phase was washed with AcOEt (3 x 30 mL), the collected organic extracts were washed with brine and dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 8:2) to give the title compound (19 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 6.31 min

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

Intermediate 61

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3-cyano-6-fluoro-1-naphthalenyl)methyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

NaH (9 mg) was added to a solution of Intermediate 55 (41 mg) in dry DMF (5.0 mL) at 0°C under Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes; then Intermediate 21 (30 mg) was added. The reaction mixture was heated at 40°C for 2 h and then quenched with Ice; the aqueous phase was washed with AcOEt (3 x 30 mL), the collected organic extracts were washed with brine and dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 7:3) to give the title compound (52 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 6.43 min

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

Intermediate 62

1,1-Dimethylethyl 4-[1-[(3-cyano-7-fluoro-1-naphthalenyl)methyl]-2-oxo-3-pyrrolidinyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (Enantiomer 1)

NaH (9 mg) was added to a solution of Intermediate 55 (41 mg) in dry DMF (5.0 mL) at 0°C under Nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes; then Intermediate 22 (30 mg) was added. The reaction mixture was heated at 40°C for 2 h and then quenched with Ice; the aqueous phase was washed with AcOEt (3 x 30 mL), the collected organic extracts were washed with brine and dried, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 7:3) to give the title compound (21 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 6.41 min

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

Intermediate 63

1'-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2'*H*,5'*H*-spiro[1-azabicyclo[2.2.1]heptane-7,3'-pyrrolidine]-2',5'-dione

NaIO4 (29g) was dissolved in water (200 mL). The mixture was left stirring overnight and the next morning was filtered. Intermediate 29 (29g) was charged in the reactor, then, THF (150mL) was added, and K_2OsO_4 (261mg) in water (43mL). The mixture was heated at 40 °C (internal temperature), and the solution was stirred for 30 min. Then the solution of $NaIO_4$ in water was added dropwise during 5h.

The reaction was cooled at r.t. Then aqueous std Na2SO3 (100mL) was added and the solution was stirred under these conditions for 1h. Then AcOEt (300 mL) was added and the phases separated. The organic phase was concentrated up to a volume of 130 mL then 14ml of HCl 5M solution in AcOEt was added. The mixture was heated at reflux for 2hr. Then it was cooled down at r.t. and aqueous 2.5M NaOH (348 mL) was added. The phases were separated and the organic one was concentrated *in vacuo* to a crude oil. The oil was then diluted with AcOEt (160mL) and acetonitrile was added at 0deg. A solid precipitated to give 6g of the title compound.

NMR (DMSO): δ (ppm) 7.53 (bs, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.93 (t, 2H), 4.47 (d+d, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)

Intermediate 64

1,1-dimethylethyl4-(4-fluorophenyl)-4-[2-oxo-2-(2-propen-1-yloxy)ethyl]-1-piperidinecarboxylate

To a solution of 1-piperidinecarboxylic acid, 4-(2,2-dimethyl-4,6 dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethyl ester (0.288 g) in DMF (5 ml) Allyl alcohol (0.15ml) is added at rt. The reaction mixture is heated at 100-105C for 16h. The reaction is cooled at rt and concentrated to give the title compound as oil (0.171g).

NMR (DMSO): δ (ppm) -7.39 (dd, 2H), 7.12 (t, 2H), 5.65 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.49 (bm, 2H), 3.12 (bm, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Intermediate 65

Ethyl *N*-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]glycinate, hydrochloride salt

To a solution of glycine ethyl ester hydrochloride (35.7 g) in acetonitrile (90 ml), in a 3-necked flask equipped with air-driven mechanical stirrer, thermometer, and addition funnel, 3,5-dichlorobenzyl chloride (5.0 g) and triethylamine (35.7 ml) were added at 20-25 °C, maintaining good stirring. The reaction was then heated to reflux (82 ± 3 °C) under stirring for 30-60 min. When reaction was complete, after cooling to 20-25 °C, the reaction mixture was filtered and the cake was rinsed with toluene. The filtrate and the toluene rinses were combined and concentrated to 90ml. This solution was washed with water and then cooled to about 5 ± 3 °C in an ice-water bath. Conc. HCl (2.3 ml) was then added dropwise over about 5 minutes at 5-10 °C. The mixture was stirred at 5-10 °C for about 30 – 90 minutes. The white precipitate was filtered off, rinsed with toluene and tert-butyl methyl ether, and dried at 40-50 °C under vacuum to obtain the title compound (6.62 g).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) 10.17 (broad s, NH/NH_2^+); 7.71 (fine doublet, 2 H); 7.68 (fine d, 1H); 4.16-4:20 (m, 4 H); 3.94 (br s, 2 H); 1.23 (t, 3H).

Intermediate 66

1,1-dimethylethyl 4-[2-[[(3,5-dichlorophenyl)methyl]2-(ethyloxy)-2-oxoethylamino]-1-[(methyloxy)carbonyl-2-oxoethyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate

Piperidinecarboxylic acid, 4-(2,2-dimethyl-4,6 dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethyl ester (26.8 g)) and intermediate 65 (18.4 g) were added to dimethylformamide (148 ml) in necked flask, equipped with air-driven mechanical stirrer, thermometer, and condenser . The mixture was stirred at 20 – 25 °C for about 15 minutes to obtain a well-dispersed slurry and then heated to 55 ± 3 °C over 15 - 30 minutes and stirred at 55 ± 3 °C for about 2 - 3 hours. The reaction was cooled to 20 ± 5 °C.and then K_2CO_3 (5.1g.) and

Me_2SO_4 (11.7g.) were added under stirring at 20 ± 5 °C. When reaction was complete, the reaction mixture was filtered through celite and the celite was washed with tert-butyl methyl ether (TBME, 276ml). The TBME was washed with 10% aqueous $KHSO_4$ (180ml) and then with water (180mL) and the TBME layer (containing 38.37gr of the title compound) was collected and concentrated to a minimum volume.

Mass spec. $(m + Na^+) = 661.2$

Intermediate 67

1-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2,4-pyrrolidinedione, hydrochloride salt

A solution of intermediate 66 (85.46g) in *tert*-butyl methyl ether (TBME, 310 ml) was concentrated to a minimum stirring volume under reduced pressure at <30 °C and then ethanol (510 ml) was added. After further concentration to ca 475mL, the mixture was cooled (0 °C) and a solution of sodium ethoxide in ethanol (21wt% in EtOH, 23ml) over 10–20 min was added under nitrogen, while maintaining the temperature at 0–5 °C. The mixture was stirred for an additional 10–20 min at 0–5 °C. When the cyclization was complete, the mixture was acidified with 1*N* HCl (160 ml) to a pH of 1-3 while maintaining the temperature below 25 °C. The mixture was then concentrated to ca. 250mL at ca. 25–43 °C under reduced pressure. After adding water (350mL) the mixture was re-concentrated to ca. 350mL under reduced pressure. 350 ml of concentrated HCl was added maintaining the temperature below 35 °C. The mixture was heated to 58–63 °C over ca. 30 min and stirred for an additional 30–45 min, and then heated to reflux over 30-45 min and stirred for 1–1.5 h at 100–106 °C. When the decarboxycarbonylation is complete, the mixture was cooled to ca. 60 °C over ca. 30 min. and THF (80ml) was added at 57–60 °C until the mixture becomes a clear solution. After cooling to 51–53 °C over ca.15 min and seeds of the title compound was added. The mixture was stirred at 51–53 °C for ca. 50 min and then cooled to 20 °C over and stirred at 20 °C overnight. The resulting slurry was filtered and the filter cake was washed with water (85 ml). After drying the wet cake under vacuum for 4-6 h at ca. 50 °C the title compound (54 g) was obtained as an off-white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) 11.62 (s, 1 H, O–H enol form); 8.86 (s, 2 H, NH_2); 7.47 (t, 1 H), 7.34 (m, 2 H); 7.15 (d, 2 H), 7.11 (m, 2 H); 4.42 (s, 2 H); 3.84 (s, 2 H); 3.25 (m, 2 H); 3.11 (m, 2 H); 2.90 (m, 2 H); 1.91 (m, 2 H).
MS (ES/+): m/z = 437, 435 $[M + 1]^+$.

Intermediate 68

1-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-4-hydroxy-2-pyrrolidinone

Sodium borohydride (794 mg,) was added to a stirred solution of intermediate 67 (3.30 g) in 50 mL of 2-propanol at room temperature. After 5 min at room temperature, the mixture was cooled to 5 °C and then water (10 mL) was slowly added over 10 min period while keeping the temperature below 20 °C. The mixture was stirred for 15 h at room temperature and then sodium borohydride (265 mg) was added. The mixture was stirred for 4.5 h at room temperature. Sodium borohydride (133 mg) and water (10 mL) were added and mixture was stirred for 3 h at room temperature. The mixture was acidified with 6*N* HCl to pH = 1 and stirred for 30 min. Ethyl acetate (50 mL) was added and the mixture was basified with NaOH (25 w %) to pH = 13. The organic layer was separated and then washed with 17 mL of brine. The organic layer was concentrated under reduced pressure to leave an oily solid. Ethyl acetate (50 mL) was added and the mixture was re-concentrated under reduced pressure to afford 3.24 g of title compound as an off-white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.48 (m, 3 H); 7.25 (d, 2 H); 7.07 (t, 2 H); 4.86 (br s, 1H, O–H); 4.42 (d, 1 H); 4.27 (d, 2 H); 3.70 (br s, 1 H); 3.18 (dd, 1 H); 2.70 (m, 4 H); 2.53 (m, 2 H); 2.28 (t, 1 H); 2.18 (br t, 1 H); 2.04 (d, 1 H).
MS (ES/+): m/z = 439, 437 $[M + 1]^+$.

Intermediate 69
1-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-4-hydroxy-2-pyrrolidinone

Intermediate 68 (2.01g,) was placed into a flask equipped with a stir bar, temperature probe, and condenser. Then water (10ml) and a 37% formaldehyde solution. (0.74ml) were added and stirred at room temperature for about 5 minutes. 88% formic acid (12 ml) was added slowly to the reaction which was heated to about 100°C for 4-12 hours. Once the reaction was completed, it was cooled to room temperature and 1M NaOH until the pH is ~9. was added slowly followed by ethyl acetate (20ml). The organic layers were separed and after evaporation of the solvent the title compound was obtained 1.1g as a tan colored solid.

Analytical: mass spec. (m + H) = 451.2
NMR: H^1 DMSO-d_6 400MHz: 7.48 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.33 (t, 1H), 2.10 (d, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (t, 1H), 1.69 (t, 1H).

Example 1
1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one
Method A

To intermediate 50 (0.22 g), TFA (15 mL) was added and the solution was heated at 60°C under a Nitrogen atmosphere for 3 h. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*, the residue dissolved in DCM (30 mL) and slowly added to an aqueous 2.5M sodium hydroxide solution, previously cooled to 0°C. The organic phase was separated and the basic aqueous solution was extracted with DCM (40 mL); the collected organic phases were dried and concentrated *in vacuo* to give the crude compound (0.17 g) as a yellow oil, which was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 95:5 to 7:3) to give the title compound (104 mg) as a white solid.
T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.15 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (dd, 2H); 7.23 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.97 (m, 2H); 6.68 (t, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.75 (dd, 2H); 2.69 (t, 4H); 2.53 (m, 2H); 2.23 (m, 2H).
MS (ES/+): m/z=419 $[M+H]^+$.

Method B

A mixture of NaIO4 (15 Kg) in 108L of water was stirred overnight and then was filtered. Intermediate 29 (15Kg) is charged in the reactor, then, THF (75L), water (22.5L) and K_2OsO_4 (0.001 eq, 10.35g) were added. The mixture was heated at 40 °C , and stirred for 30 min and then the solution of $NaIO_4$ (15Kg) in water (108 L) was added dropwise during 5hrs. The reaction was cooled down at r.t.and then 60L of H_2O are added follow by the addition of 90L of CH_2Cl_2. The mixture was stirred overnight.
The phases are separated. Then 0.255Kg of functionalized silica gel (Thiol-3) were added and the mixture was stirred for 2hr under reflux. Once the mixture is cooled down to r.t. Then the solution is filtrated slowly through a CUNO filter (R56S) and the filter washed with 45L of CH2Cl2.
All the organics were collected and transfer to a clean reactor and concentrated until 67.5L Water was then added (7.5L) and the reaction was vigorously stirred under N_2 and TFA (30L) was added in one portion. The reaction is stirred at 20°C for 30 min. Further TFA (30L) was added and the solution was heated to 55°C (internal temperature) and monitored via HPLC. After 5h the reaction mixture was cooled to 10°C, DCM (150L) and

methanol (75L) were successively added and the reaction mixture was cooled to 10°C. A solution of 5M aq. NaOH was added, maintaining the temperature below 20°C, until pH 12-13 . The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (45L). The combined organic layers were washed with water (15L), the collected organic layer was concentrated under vacuum (400 mmHg, 27°C) to 60L and IPrOAc (120L) was added. The solution is concentrated to 60L under vacuum at 55°C and then cooled down to 10°C. Seeds are added and 2.25L of water is added dropwise. The mixture is agitated overnight. The solid is filtered and put in the oven at 40oC under vacuum to obtain 8.358Kg of the title compound.

NMR (DMSO): δ (ppm) 7.47 ppm (t, 1H), 7.35 ppm (dd, 2H), 7.08 ppm (d, 5H), 4.46 ppm (s, 2H), 3.93 ppm (s, 2H), 2.75-2.60 ppm (m, 4H), 2.5 ppm (bm, 2H), 1.94 ppm (m, 2H)

Example 2

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride

To a suspension of example 1 (15 mg) in dry Et2O (0.5 mL) at 0°C, hydrogen chloride (1M solution in Et2O - 39 µL) was added dropwise, the resulting thick suspension was stirred at 0°C for 15 minutes, then solvent was evaporated under a Nitrogen flux and the solid residue was triturated in pentane (3 x 1 mL) to obtain the title compound (16 mg) as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.52 (bs, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.2 - 7.16 (m, 5H); 4.51 (s, 2H); 3.97 (s, 2H); 3.12 – 3.0 (m, 4H); 2.78 (d, 2H); 2.3 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z=419 $[M-HCl+H]^+$.

Example 3

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

Method A

To a solution of example 1 (16.1 g) in CH3CN (200 mL) 37% wt formaldehyde in water (6.5 mL) was added, the resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (12.2 g) was added portionwise (exothermic reaction observed). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then it was quenched with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate solution (40 ml), CH3CN was evaporated and the residue was diluted with further aqueous 5% sodium hydrogen carbonate solution (200 mL) and extracted with DCM (3 x 200 mL). The collected organic phases were dried, concentrated *in vacuo* to give a crude white foam (16.5 g) which was purified by flash chromatography (Biotage

Flash 75L, DCM , then DCM/MeOH from 95:5 to 8:2). The title compound (12.7 g) was obtained as a white solid.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.41 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.35 (dd, 2H); 7.23 (t, 1H); 6.98 (t, 2H); 6.96 (m, 2H); 6.76 (bt, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.76 (dd, 2H); 2.70 - 2.25 (bm, 8H); 2.23 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z=433 $[M+H]^+$.

Method B

Thionyl chloride (0.67 ml) was added to a cooled solution (approximately -5°C) of dichloromethane (10 ml) and pyridine (1.86 ml). at such a rate to maintain the temperature lower than 0 °C. The resulting solution was stirred at around -5 °C for 10 minutes and a solution of intermediate 69 (2.0 g) in dichloromethane (10 ml).was slowly added maintaining the temperature lower than 0 °C. The resulting solution was then stirred and warmed to room temperature in 30-40 minutes and then stirred at room temperature until complete for about an additional 1.0 hour.. The reaction was quenched with water (20 ml). The mixture was settled and separated. To the dichloromethane layer was added 25% potassium carbonate aqueous solution. The mixture was stirred for 30 minutes and then settled and separated. The organic phase wa s concentrated to dryness to afford the title compound as an oil (1.5 – 1.7g, 1H-NMR: 7.31-7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.52-2.28 (br, m), 2.21 (s, 3H). 66

MS: M+1 433

Example 4

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride

To a suspension of example 3 (10.7 g) in dry Et2O (200 mL) at 0°C, hydrogen chloride (1M solution in Et2O - 26 mL) was added dropwise, the resulting thick suspension was stirred at 0°C for 1 h, then it was filtered under a Nitrogen atmosphere on a Gooch filter and washed with Et2O (2 x 100 mL) and with pentane (3 x 100 mL), then dried *in vacuo* at 40°C for 3 h and at r.t. for 14 h. The title compound (11.2 g) was obtained as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 9.97 (b, 1H); 7.51 (bs, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.16 (d, 2H); 7.15 (t, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.01 (s, 2H); 3.55 - 3.3 (m, 2H); 3.04 (bd, 1H); 2.96 (bdd, 1H); 2.76 (d, 3H); 2.55 - 2.3 (m, 2H); 2.13 (bt, 2H).

MS (ES/+): m/z=433 $[M-HCl+H]^+$.

Example 5

80

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1)

TFA (0.8 mL) was added to intermediate 51 (0.019 g) and the mixture was allowed to stir at 60°C for 1 h. After this time the mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The crude thus obtained was diluted with DCM and poured into an aqueous 2M sodium hydroxide solution previously cooled to 0°C. The organic layer was separated then was dried and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 95:5 to 8:2) to give the title compound (0.014 g) as a white foam.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.39 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (dd, 2H); 7.27 (m, 1H); 7.06 (d, 2H); 7.04 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 5.40 (q, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 2.96 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 1.56 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=433 $[M+H]^+$.

Example 6

1-[(1S)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

TFA (4 mL) was added to intermediate 52 (0.128 g) and the mixture was allowed to stir at r.t. for 20 minutes. TFA was evaporated and TFA (2 mL) was added. The mixture was stirred at 60°C for 1.15 h. After this time the mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The crude thus obtained was diluted with DCM and poured into an aqueous 2M sodium hydroxide solution previously cooled to 0°C. The organic layer was separated then was dried and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 95:5 to 8:2) to give the title compound (0.048 g) as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.37 (td, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.02 (t, 2H); 6.59 (s, 1H); 6.09 (q, 1H); 3.8 (dd, 1H); 3.06 (dd, 1H); 3.05-2.85 (bm, 4H); 2.68 (bd, 1H); 2.6 (bd, 1H); 2.24 (bm, 2H); 1.69 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

Example 7

1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

TFA (10 mL) was added to intermediate 53 (210 mg) at 0°C and the mixture was allowed to stir at 0°C for 15 minutes. TFA was evaporated and then added again to reach the original volume. The mixture was stirred at 60°C for 2 h. After this time the mixture was

cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The crude thus obtained was diluted with DCM and poured into an aqueous 2.5M sodium hydroxide solution previously cooled to 0°C. The organic layer was separated, dried on sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (elution: DCM, then DCM/MeOH from 95:5 to 70:30) to give the title compound (140 mg) as a white solid.

T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.08 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.9 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.25 (d, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.64 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 3.63 (bs, 2H); 2.95 (bm, 4H); 2.62 (bm, 2H); 2.29 (bm, 2H).

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$.

Example 8

4-[(3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)methyl]-2-naphthalenecarbonitrile

TFA (12 mL) was added to intermediate 54 (120 mg) at 0°C and the mixture was allowed to stir at 0°C for 15 minutes. TFA was evaporated and then added again to reach the original volume. The mixture was stirred at 60°C for 1.5 h. After this time the mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The crude thus obtained was diluted with DCM and poured into an aqueous 2.5M sodium hydroxide solution previously cooled to 0°C. The organic layer was separated, dried on sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (elution: DCM, then DCM/MeOH from 9:1 to 7:3) to give the title compound (70 mg) as a white solid.

T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.06 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.18 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.55 (td, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.33 (dd, 2H); 6.99 (td, 2H); 6.67 (s, 1H); 4.96 (s, 2H); 3.64 (bs, 2H); 2.92 (bm, 4H); 2.59 (bm, 2H); 2.27 (bm, 2H).

MS (ES/+): m/z = 426 $[M+H]^+$.

Example 9

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 2)

To a suspension of intermediate 31 (0.9 g) in THF (20 mL) and water (5 mL) osmium tetraoxide 4% wt solution in water (1.5 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1 h during which it became dark, then $NaIO_4$ (1.4 g) was added and the brownish reaction mixture was stirred at r.t. for 14 h. After this time it was diluted with water and extracted with AcOEt. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 7:3) and the fractions with

Rf=0.37 (CH/AcOEt 6:4, detection with ninhydrine) and MS (ES/+): m/z=573 $[M+Na]^+$ were collected to give an intermediate (0.4 g) to which TFA (0.8 mL) was added and the mixture was allowed to stir at 60°C for 2 h. After this time the mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The crude thus obtained was diluted with DCM and poured into an aqueous 2M sodium hydroxide solution previously cooled to 0°C. The organic layer was separated then was dried and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 95:5 to 8:2) to give the title compound (0.065 g) as a white foam.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.39 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (dd, 2H); 7.27 (m, 1H); 7.06 (d, 2H); 7.04 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 5.40 (q, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 2.96 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 1.56 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=433 $[M+H]^+$.

Example 10

1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

To a suspension of intermediate 32 (0.32 g) in THF (16 mL) and water (4 mL) osmium tetraoxide 4% wt solution in water (1 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 45 minutes, then $NaIO_4$ (0.5 g) was added portion wise and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. After this time it was diluted with water and extracted with AcOEt. The organic layer was dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CH/AcOEt from 9:1 to 7:3) and the fractions with Rf=0.78 and Rf=0.63 (CH/AcOEt 1:1, detection with ninhydrine) and both having MS (ES/+): m/z=589 $[M+Na]^+$ were collected to give a mixture of intermediates (0.068 g) to which TFA (2 mL) was added and the mixture was allowed to stir at 60°C for 2 h. After this time the mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo*. The crude thus obtained was diluted with DCM and poured into an aqueous 2M sodium hydroxide solution previously cooled to 0°C. The organic layer was separated then was dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (0.05 g) as a white foam.

T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf=0.77 (detection with ninhydrine).

Example 11

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1)

To a solution of example 5 (0.241g) in CH3CN (14 mL) 37%wt formaldehyde in water (0.130 mL) was added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then

$NaBH(OAc)_3$ (0.235 g) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then it was quenched with water, CH3CN was evaporated and the residue was diluted with water and extracted with DCM. The collected organic phases were dried, concentrated in vacuo to give a crude that was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 98:2 to 9:1) to give the title compound (0.177 g) as a white solid.
T.l.c.: DCM/MeOH 85:15, Rf=0.54 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=447 $[M+H]^+$.

Example 12
1-[(1S)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

To a solution of example 6 (0.025 g) in CH3CN (2 mL) 37%wt formaldehyde in water (0.013 mL) was added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (0.024 g) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h, then it was quenched with water, CH3CN was evaporated and the residue was diluted with water and extracted with DCM. The collected organic phases were washed with an aqueous std NaHCO3 solution, dried, concentrated *in vacuo* to give a crude that was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 98:2 to 9:1) to give the title compound (0.022 g) as a white foam.
T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.6 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.40-7.32 (m, 3H); 7.04 (t, 2H); 6.67 (bs, 1H); 6.08 (q, 1H); 3.82 (d, 1H); 3.09 (d, 1H); 3.00-2.55 (bm, 6H); 2.52 (bs, 3H); 2.0-1.8 (bm, 2H); 2.24 (bm, 2H); 1.69 (d, 3H).
MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.

Example 13
1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one
To a solution of example 7 (50 mg) in CH_3CN (2 mL) 37%wt formaldehyde in water (0.020 mL) was added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 10 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (37 mg) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 1.5 h, then it was quenched with water, CH_3CN was evaporated and the residue was diluted with a 5% aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (2 x 10 mL); the organic layers were dried, concentrated *in vacuo* to give a crude that was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 95:5 to 70:30) to give the title compound (40 mg) as a white solid.
T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.35 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.88 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.36 (tt, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.23 (d, 1H); 6.96 (t, 2H); 6.68 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 2.56 (bt, 4H); 2.36 (bt, 4H); 2.22 (s, 3H).
MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$.

Following the same procedure described for example 13, example 14, 15 and 16 were obtained.

Example 14
1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 2)
Starting from example 9 (0.10 g), 0.025 g of the title compound were obtained.
T.l.c.: DCM/MeOH 85:15, Rf=0.5 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 (dd, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.08 - 7.06 (m, 4H); 6.82 (bs, 1H); 5.36 (q, 1H); 3.89 - 3.62 (dd, 2H); 3.3 - 2.2 (bm, 8H); 2.65 (s, 3H); 1.53 (d,3H).
MS (ES/+): m/z=447 $[M+H]^+$.

Example 15
1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

Starting from example 10 (0.050 g), 0.024 g of the title compound were obtained.
T.l.c.: DCM/MeOH 85:15, Rf=0.6 (detection with ninhydrine).
MS (ES/+): m/z=463 $[M+H]^+$.

Example 16
4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile

Starting from example 8 (0.049 g), 0.039 g of the title compound were obtained.
T.l.c.: DCM/MeOH 8:2 with addition of 1% of NH_4OH, Rf=0.56 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.2 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.33 (m, 2H); 6.99 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 4.95 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 2.8-2.3 (bm, 8H); 2.31 (s, 3H).

Example 17
1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride(Chain Enantiomer 1)

Hydrogen chloride (1M solution in Et2O – 0.43 mL) was added to a solution of example 11 (0.176 g) in dry Et2O (4 mL) previously cooled to 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then it was concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with pentane (3 x 1 mL) to give the title compound (0.180 g) as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 10.11/9.94 (2bs, 1H); 7.51 - 7.46 (m, 1H); 7.41 (bs, 1H); 7.32 (dd, 2H); 7.2 – 7.1 (m, 4H); 5.11 (m, 1H); 4.14 - 3.74 (dd, 2H); 3.3 - 2.13 (bm, 8H); 2.77 (d, 3H); 1.52 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=447 $[M-HCl+H]^+$.

Example 18

1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride

Hydrogen chloride (1M solution in Et2O – 57 µL) was added to a solution of example 15 (0.024 g) in dry Et2O (1 mL) previously cooled to 0°C under a Nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, then it was concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with pentane (3 x 1 mL) to give the title compound (0.024 g) as a white solid.

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 9.57 (bs, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.88 (bd, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.3 - 6.5 (bm, 5H); 5.87 (q, 1H); 4.1 - 3.9 (bm, 1H); 3.2 - 2.0 (bm, 12H); 1.61 (bs, 3H).

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

Example 19

1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

To a solution of example 6 (0.018 g) in CH3CN (2 mL) cyclopropancarboxaldehyde (0.015 mL) was added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 15 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (0.017 g) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h, then it was quenched with water, CH3CN was evaporated and the residue was diluted with water and extracted with DCM. The collected organic phases were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO3, dried, concentrated in vacuo to give a crude that was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 98:2 to 9:1) to give the title compound (0.017 g) as a white foam.

T.l.c.: DCM/MeOH 9:1, Rf=0.51 (detection with ninhydrine).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.67 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.17 (m, 3H); 6.84 (t, 2H); 6.48 (s, 1H); 5.89 (q, 1H); 3.62 (d, 1H); 2.89 (d, 1H); 2.7-2.1 (bm, 10H); 1.5 (d, 3H); 0.8 (bm, 1H); 0.4 (bs, 2H); -0.01 (bs, 2H).
MS (ES/+): m/z=503 $[M+H]^+$.

Example 20
1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one
To a solution of example 7 (50 mg) in CH3CN (2 mL) cyclopropanecarboxaldehyde (0.043 mL) was added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 10 minutes then $NaBH(OAc)_3$ (37 mg) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 1.5 h, then it was quenched with water, CH_3CN was evaporated and the residue was diluted with a 5% aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM (2 x 10 mL); the organic layers were dried, concentrated *in vacuo* to give a crude that was purified by flash chromatography (DCM, then DCM/MeOH from 95:5 to 80:20) to give the title compound (22 mg) as a white solid.
T.l.c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.5 (detection with ninhydrine).
NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.87 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.22 (d, 1H); 6.96 (t, 2H); 6.68 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 3.61 (d, 2H); 2.62 (bd, 4H); 2.38 (bd, 4H); 2.22 (bs, 2H); 0.84 (b, 1H); 0.47 (d, 2H); 0.05 (d, 2H).
MS (ES/+): m/z=489 $[M+H]^+$.

Example 21
1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone
TFA (200 µl) was added to a solution of intermediate 37 (35 mg) in dry DCM (1.8 mL) and the mixture was stirred for 3 h at r.t. Then it was diluted with DCM, washed with an aqueous std sodium hydrogen carbonate solution, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by SCX to give the title compound (22 mg) as a colourless oil.
T.l.c.: DCM/MeOH 2:8, Rf=0.16 (detection with ninhydrine).

NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) 7.43 (t, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.06 (t, 2H); 6.96 (d, 2H); 5.34 (bs, 1H); 4.27 (d, 1H); 4.04 (d, 1H); 2.94 (dd, 2H); 2.89 (m, 1H); 2.72 (t, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.41 (dd, 1H); 2.16 (bd, 1H);1.95 (m, 2H); 1.82 (m, 1H); 1.56 (m, 1H).
MS (ES/+): m/z=421 $[M+H]^+$.

Example 22

87

1-[(1S)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1)

TFA (0.8 mL) was added to a solution of intermediate 42 (21 mg) in dry DCM (3.2 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (14.5 mg) as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.95 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.11 (t, 2H); 5.93 (q, 1H); 3.32 (bt, 2H), 2.93 (m, 1H); 2.77 (bt, 1H); 2.62 (bm, 1H); 2.3 – 2.5 (m, 3H); 2.05 – 2.25 (m, 2H); 1.89 (bd, 1H); 1.5 – 1.75 (m, 2H); 1.25 (d, 3H).

Example 23
1-[(1S)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2)

TFA (0.8 mL) was added to a solution of intermediate 43 (19 mg) in dry DCM (3.2 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (14.3 mg) as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.84 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.23 (dd, 2H); 6.71 (t, 2H); 5.99 (q, 1H), 3.02 (bt, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.99 (m, 1H); 2.84 (bd, 1H); 2.6 – 2.75 (m, 3H); 2.22 (bt, 1H); 2.17 (bd, 1H); 2.0 – 2.15 (m, 2H), 1.79 (m, 1H); 1.55 (d, 3H); 1.38 (m, 1H).

Example 24
1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 1)

TFA (1.0 mL) was added to a solution of intermediate 44 (125 mg) in dry DCM (4.0 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (91 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 (dd, 2H); 7.21 (t, 1H); 7.03 (d, 2H); 7.02 (t, 2H); 5.24 (q, 1H); 3.03 (m, 1H); 2.99 (m, 1H); 2.81 (bd, 1H); 2.78 (t, 1H), 2.66 (tm, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H); 2.15 – 2.35 (bm, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.88 (m 1H); 1.75 (m, 1H); 1.11 (d, 3H).

Example 25

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1)

TFA (1.5 mL) was added to a solution of intermediate 45 (165 mg) in dry DCM (6.0 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (101 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.82 (dd, 2H); 5.27 (q, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.84 (td, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.68 (td, 1H), 2.4 (td, 1H); 2.10 – 2.4 (bm, 3H); 1.99 (tm, 1H); 1.67 (m 1H); 1.41 (dd, 3H).

Example 26

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 2)

TFA (1.0 mL) was added to a solution of intermediate 46 (133 mg) in dry DCM (4.0 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (97 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.28 (dd, 2H); 7.17 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.98 (d, 2H); 5.18 (q, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.02 (m, 1H); 2.86 (bd, 1H); 2.77 (t, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.52 (tm, 1H); 2.0 – 2.4 (bm, 3H); 1.94 (td, 1H); 1.85 (m 1H); 1.69 (m, 1H), 1.06 (d, 3H).

Example 27

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 2)

TFA (2.0 mL) was added to a solution of intermediate 47 (180 mg) in dry DCM (8.0 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (111 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.82 (dd, 2H); 5.27 (q, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.84 (td, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.68 (td, 1H), 2.4 (td, 1H); 2.10 – 2.4 (bm, 3H); 1.99 (tm, 1H); 1.67 (m 1H); 1.41 (dd, 3H).

Example 28

4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1)

TFA (0.75 mL) was added to a solution of Intermediate 57 (40 mg) in dry DCM (3 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (25 mg) as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.66 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.25 (s, 1H); 6.84 (td, 2H); 4.66 (s, 2H); 3.05 (bt, 2H); 2.92(bd, 1H), 2.6 – 2.85 (m, 4H); 2.18 – 2.35 (m, 3H); 2.02 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

Example 29

4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2)

TFA (0.75 mL) was added to a solution of Intermediate 58 (33 mg) in dry DCM (3 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (18.5 mg) as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.66 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.26 (dd, 2H); 7.24 (s, 1H); 6.85 (td, 2H); 4.7 (d, 1H); 4.61 (d, 1H); 3.14 (bt, 2H); 3.11 (bd, 1H), 2.62 – 2.91 (m, 4H); 2.26 – 2.40 (m, 3H); 2.07 (m, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.62 (m, 1H).

Example 30

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2)

TFA (0.5 mL) was added to a solution of intermediate 59 (28 mg) in dry DCM (2 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (19 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.08 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.17 (dd, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.5 (dd, 1H); 7.43 (td, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.85 (td, 2H); 4.69 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 2.95 (bt, 2H); 2.85-2.50 (m, 4H), 2.3–2.10 (m, 3H); 2.00-1.50 (m, 4H).

Example 31

6-Fluoro-4-((3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl)methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2)

TFA (0.5 mL) was added to a solution of intermediate 60 (19 mg) in dry DCM (2 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (11 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.08 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.14 (s, 1H); 7.91 (td, 1H); 7.83 (bd, 1H); 7.41 (tt, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.26 (dd, 2H); 6.85 (td, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.52 (d, 1H); 2.99 (bt, 2H); 2.90-2.55 (m, 4H), 2.4 – 2.1 (m, 3H); 2.00 – 1.50 (m, 4H).

Example 32

7-Fluoro-4-((3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl)methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1)

TFA (0.5 mL) was added to a solution of intermediate 61 (52 mg) in dry DCM (2 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (31 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 3.99 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.23 (dd, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.28 (d, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.75 (d, 1H); 4.6 (d, 1H); 2.98 (m, 2H); 2.85-2.7 (m, 4H), 2.65 (td, 1H); 2.35 – 2.15 (m, 3H); 2.00-1.75 (m, 2H); 1.72 (m, 1H).

Example 33

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1)

TFA (0.5 mL) was added to a solution of intermediate 62 (21 mg) in dry DCM (2 mL) at 0°C under 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 NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (16 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 3.95 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.09 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.79 (dd, 1H); 7.36 (td, 1H); 7.24 (dd, 2H); 7.24 (s, 1H); 6.81 (t, 2H); 4.6 (d, 1H); 4.48 (d, 1H); 2.91 (m, 2H); 2.80-2.65 (m, 4H), 2.55 (td, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.15 (bd, 2H); 1.95-1.75 (m, 2H); 1.59 (m, 1H).

Example 34

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone

37% wt Formaldehyde in water (8 μL) and $NaBH(OAc)_3$ (16 mg) were added to a solution of example 21 in CH3CN (3 mL). After stirring for 2 h the same amounts of 37% wt formaldehyde in water and $NaBH(OAc)_3$ were added and the mixture was stirred at r.t. overnight. Then it was diluted with DCM (2 ml), washed with an aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution and filtered on a phase separation cartridge. The filtered was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 4:6) to give the title compound (15 mg) as a colourless oil.

T.l.c.: DCM/MeOH 4:6, Rf≈0.15 (detection with ninhydrine).

NMR (d_6-DMSO): □ (ppm) 7.43 (t, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.03 (t, 2H); 6.95 (s, 2H); 4.28 (d, 1H); 4.02 (d, 1H); 2.9 (dd, 1H); 2.69 (m, 1H); 2.4 - 2.52 (m, 2H); 2.41 (dd, 1H); 2.0 - 2.2 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 1.8 - 2.05 (m, 5H); 1.61 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z=435 $[M+H]^+$.

Example 35

1-[(1S)-1-(3-chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 8.5 µL) was added to a stirred solution of Example 23 (9.2 mg) in CH_3CN (5 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (7 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (2.4 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=465 $[M+H]^+$

Example 36

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 1)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 72 µL) was added to a stirred solution of Example 24 (78 mg) in CH_3CN (6 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (57.2 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (80 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.09 (t, 2H); 7.07 (d, 2H); 5.26 (q, 1H); 2.92 (b, 2H); 2.67 (b, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.1 – 2.6 (bm, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (bt, 1H), 1.99 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.5 – 1.8 (b, 1H); 1.15 (d, 3H).

Example 37

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 80 µL) was added to a stirred solution of Example 25 (86.5 mg) in CH_3CN (6 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (63.6 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (82 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.36 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 7.01 (t, 2H); 6.78 (d, 2H); 5.25 (q, 1H); 3.07 (dd, 1H); 2.98 (b, 1H); 2.76 (bt, 1H); 2.43 (dd, 1H), 2.1 – 2.6 (bm,.5H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (bd, 1H), 2.05 (m, 1H); 1.68 (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.4 (d, 3H).

Example 38

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 2)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 72 µL) was added to a stirred solution of Example 26 (80 mg) in CH_3CN (6 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (57 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (81 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.08 (t, 2H); 7.07 (d, 2H); 5.27 (q, 1H); 2.88 (b, 2H); 2.71 (b, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.2 – 2.6 (bm,.6H); 2.36 (s, 3H); 2.14 (bt, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.8 (m, 1H); 1.14 (d, 3H).

Example 39

1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 2)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 90 µL) was added to a stirred solution of Example 27 (80 mg) in CH_3CN (8 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (73.1 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (91 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 4.6 min

MS (ES/+): m/z=449 $[M+H]^+$

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.36 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.79 (d, 2H); 5.26 (q, 1H); 3.05 (dd, 1H); 2.83 (b, 1H); 2.75 (bt, 1H); 2.39 (td, 1H); 2.25 – 2.5 (bm,.5H); 2.32 (s, 3H); 2.18 (b, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.4 (d, 3H).

Example 40 e 41

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Enantiomer 1) 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinoneEnantiomer 2):

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 170 µL) was added to a stirred solution of Example 21 (175 mg) in CH_3CN (10 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (134 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave a white foam (167 mg) which was purified by semipreparative SFC (Gilson) chromatography [semipreparative conditions: chiral column: CHIRALCEL OD, 25 x 2.1 cm; modifier: (n-Hexane / Ethanol + 0.1% isopropylamine) 90/10% v/v; flow rate= 7.0 mL/min; UV wavelenfght: 220 nm; injection: 20 mg each injection] to obtain title compound 40 [analytical conditions:Chiral column: CHIRACEL OD,26 x 0.46 cm; modifier: (n-Hexane / Ethanol + 0.1% isopropylamine) 90/10% v/v; flow rate= 1.0 mL/min; UV wavelenfght: 220 nm; retention time = 9.5 min] (81 mg) and title compound 41 [analytical conditions:Chiral column: CHIRACEL OD, 26 x 0.46 cm; modifier: (n-Hexane / Ethanol + 0.1% isopropylamine) 90/10% v/v; flow rate= 1.0 mL/min; UV wavelenfght: 220 nm; retention time = 11.4 min] (81.5 mg).

Example 40

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.38 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.03 (t, 2H); 6.88 (dd, 2H); 4.29 (d, 1H); 4.1 (d, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.7 (bm, 2H); 2.43 (m, 1H); 2.3 (bd,.1H); 2.23 (s, 3H); 2.06 (m, 1H); 1.96 (bt, 1H); 1.77 (m, 1H).

Example 41

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.38 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.03 (t, 2H); 6.88 (dd, 2H); 4.29 (d, 1H); 4.1 (d, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.7 (bm, 2H); 2.43 (m, 1H); 2.3 (bd,.1H); 2.23 (s, 3H); 2.06 (m, 1H); 1.96 (bt, 1H); 1.77 (m, 1H).

Example 42

4-[(3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl)methyl]-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 20 µL) was added to a stirred solution of Example 28 (20 mg) in CH_3CN (3 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (15.9 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded

with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (19 mg) as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.65 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.29 (dd, 2H); 7.25 (s, 1H); 6.85 (td, 2H); 4.67 (d, 1H); 4.61 (d, 1H); 2.96 (b, 1H); 2.61 – 2.83 (bm, 3H); 2.4 (b, 1H); 1.92 – 2.34 (bm, 6H); 2.25 (s, 3H); 1.91 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

Example 43

4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 16 µL) was added to a stirred solution of Example 29 (15 mg) in CH_3CN (3 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (13 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (15 mg) as a white foam.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.65 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.29 (dd, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.87 (td, 2H); 4.65 (d, 1H); 2.92(bt, 2H); 2.81 (bd, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.20 – 2.60 (bm, 7H); 2.36 (s, 3H); 1.92 (m, 1H); 1.50 – 1.80 (m, 1H).

Example 44

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 11 µL) was added to a stirred solution of Example 30 (12 mg) in CH_3CN (2 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (8.5 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (11 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 3.99 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.22 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.47 (ddd, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.26 (d, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.75 (d, 1H); 4.57 (d, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.69 (b, 3H); 2.45-2.15 (bm, 5H); 2.22 (s, 3H); 2.15-1.9 (bm, 3H); 1.71 (m, 1H).

Example 45

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 20 µL) was added to a stirred solution of Example 31 (8 mg) in CH_3CN (2 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (6 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (7 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 3.99 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.18 (s, 1H); 7.95 (dd, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.45 (ddd, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.31 (s, 1H); 6.89 (t, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.58 (d, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.8-2.6 (b, 3H); 2.45 – 2.25 (m, 5H); 2.23 (s, 3H); 1.97 (m, 3H); 1.67 (m, 1H).

Example 46

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 22 µL) was added to a stirred solution of Example 32 (24 mg) in CH_3CN (2.5 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (17 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (21 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 3.99 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.21 (dd, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.47 (m, 1H); 733 (dd, 2H); 7.26 (d, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.74 (d, 1H); 4.57 (d, 1H); 2.9 (b, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.7 (bt, 4H); 2.45-2.2 (m, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.1-1.9 (m, 3H); 1.72 (m, 1H).

Example 47

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1)

A solution of formaldehyde in water (37% w/w; 15 µL) was added to a stirred solution of Example 33 (10 mg) in CH_3CN (2.5 mL) under Nitrogen atmosphere at r.t.. After 15 min $NaBH(OAc)_3$ (8 mg) was added portionwise. The mixture was stirred for further 1 h and then it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified on a SCX-cartridge (loaded

with DCM, washed with MeOH, eluted with NH_3 2 M in MeOH, followed by MeOH). Solvent evaporation gave the title compound (8 mg) as a white foam.

HPLC(LC/MS -ES /+):t_R = 3.96 min

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

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.19 (s, 1H); 7.95 (dd, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.32 (s, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.58 (d, 1H); 3.00-2.60 (bt, 3H); 2.5-2.15 (bm, 5H); 2.24 (s, 3H); 2.09 (b, 1H); 1.98 (m, 2H); 1.69 (m, 2H).

Example 48

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Intermediate 63 (92g) was taken up with MeOH (100 mL). After complete dissolution aqueous formaldehyde 37%(21mL) was added and the mixture was stirred for 10 min at 25°C. Sodium triacetoxyborohydride (60g) was added in 10 portions over 30 min. After 40 min the reaction mixture was concentrated *in vacuo* (P=250 mBar, internal temperature 37-40°C) . Aqueous std $NaHCO_3$ (500mL) was added to reach pH 8. AcOEt (500mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with AcOEt (500 mL). The combined organic phases were washed with saturated brine/ water (1/1). The solution is concentrated up to 300 mL, then 450 ml of MeOH were added and the solution is concentrated to obtain an oil. A chromatographic column (DCM/MeOH 9/1)was needed to isolate the 5g of the title compound.

NMR (DMSO): δ (ppm) 7.46 (t, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.11 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.5-2.1 (bm, 8H), 2.10 (s, 3H)

Example 49

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-5-methylidene-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one

Example 3 (5g) was taken up with CH3CN (50mL) and 1.25 ml of aqueous formaldehyde 37% was added. After 10 min at 25°C aqueous NaOH 3M solution (10 mL) was added and the mixture was stirred at 40°C for 4hrs. The reaction was followed by HPLC. The reaction mixture was cooled and filtered to give 0.6g of the title compound.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.45 (t, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.18 (bs, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.59 (bm, 2H), 2.49 (bm, 2H), 2.19 (bm, 2H), 2.10 (bm+s, 5H)

Example 50

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one fumarate salt

Example 3 (250mg) was dissolved in MeOH (2.5 mL) at r.t. under Nitrogen atmosphere. The clear solution was seeded and fumaric acid (67 mg) was added. Solid crystallization was observed. The slurry was stirred 16 h at r.t. The solid was filtered and dried at r.t. in vacuo to give the title compound (227 mg).

NMR :(d_6-DMSO) δ(ppm) 7.51 (t, 1H); 7.41 (dd, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.13 (m, 2H); 7.13 (m, 1H); 6.55 (s, 2H); 4.50 (s, 2H); 3.96 (s, 2H); 2.78 (bm, 2H); 2.70 (bm, 2H); 2.62 (bm, 2H); 2.24 (bm, 2H); 2.38 (s, 3H).

m.p. (by DSC): 205.8°C

Table 1

The X-ray powder diffraction pattern of the product of Example 50 in terms of 'd' spacings is as follows

Two theta (deg)	d-spacing (Angstroms)
4,2	21,1
9,2	9,6
11,4	7,8
12,1	7,3
12,5	7,1
14,0	6,3
16,1	5,5
16,3	5,4
16,7	5,3
17,0	5,2
17,3	5,1
17,9	5,0
18,2	4,9
18,6	4,8
19,0	4,7
20,1	4,4
21,0	4,2
21,2	4,2
23,2	3,8
23,6	3,8
23,8	3,7
24,4	3,6
25,2	3,5
26,7	3,3
27,8	3,2
28,5	3,1
28,7	3,1
29,5	3,0
30,4	2,9
33,8	2,7
34,7	2,6
35,9	2,5
38,1	2,4

Example 51

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one citrate salt (Crystalline form 1)

Method A

Example 3 (200mg) was dissolved in tetrahydrofuran (2 mL) at r.t. under Nitrogen atmosphere. The clear solution was seeded and a solution of citric acid (88 mg) in MeOH (0.5 mL) was dosed. Solid crystallization was observed. The slurry was stirred 16 h at r.t. The solid was filtered and dried at r.t. in vacuo to give the title compound (200 mg).NMR (d_6-DMSO) δ(ppm) 11.6-10.4 (b, 3H); 7.52 (t, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.16 (m, 2H); 7.16 (m, 1H); 4.51 (s, 2H); 3.96 (s, 2H); 3.06-2.97 (bm, 4H); 2.82 (bm, 2H); 2.29 (bm, 2H); 2.65 (s, 3H); 2.60 (d, 2H); 2.52 (d, 2H) m.p. (by DSC): 156.6 °C

Method B

Example 1(5Kg) was taken up with 100 mL of MeOH (25L). After complete dissolution aqueous formaldehyde (1.15L,) was added and the mixture was stirred for 10 min at 25°C. Sodium triacetoxyborohydride (3.3kg) was added in 10 portions over 30 min. After 40 min the reaction was concentrated under vacuum (P=250 mBar, internal temperature 37-40°C) to 15L. Aq. saturated $NaHCO_3$ (30L) was added to reach pH 8 (pH paper). AcOEt (25L) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with AcOEt (25L). The combined org. phases were washed with saturated brine/distilled water (1/1; 10L). The solution was concentrated up to 15L, then MeOH (25L) were added and the solution contain ning example 3 was concentrated to 25L. and Citric acid (2.285g) was added in one portion. The solution was stirred for 15 min (until complete dissolution of the solid) and Butanone (50L) was added in 1.5h. Some seeds were added and the solution was stirred for 18h. The suspension is concentrated up to 30L and stirred for 4h. The solid was filtered and washed with MeOH/2-Butanone 1/1 (10 l) to obtain the title compound (2.5Kg).

Melting point (by DSC): 161°C.
NMR (d_6-DMSO) δ(ppm) 11.6-11.4 ppm (broad, 3H), 7.49 ppm (t, 1H), 7.40 ppm (m, 2H), 7.14 ppm (m, 5H), 4.49 ppm (s, 2H), 3.95 ppm (s, 2H), 3.1-2.9 ppm (bm, 4H), 2.8 ppm (bm, 2H), 2.65 ppm (s, 3H), 2.58 ppm (d, 2H), 2.52 ppm (d, 2H), 2.30 ppm (bm, 2H)

Table 2

The X-ray powder diffraction pattern of the product of Example 51 in terms of 'd' spacings is as follows

Two theta (deg)	d-spacing (Angstroms)
7,1	12,5
10,6	8,4
11,6	7,7
11,9	7,4
14,0	6,3
14,5	6,1
16,0	5,5
16,8	5,3
17,6	5,0
18,5	4,8
19,5	4,6
19,9	4,5
20,6	4,3
21,2	4,2
21,8	4,1
22,4	4,0
23,1	3,9
23,6	3,8

Two theta (deg)	d-spacing (Angstroms)
24,0	3,7
24,9	3,6
25,5	3,5
26,4	3,4
28,1	3,2
29,1	3,1
29,7	3,0
32,9	2,7

Example 52

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one citrate salt (Crystalline form 2)

Example 3 (25g) was dissolved in tetrahydrofuran (200ml) at room temperature under Nitrogen. The clear solution was seeded and a solution of citric acid (11g) in methanol (50ml) was dosed. Isooctane was added dropwise 125ml and left stirring overnight. Then additional 50ml of isooctane were added and stirred for 2 hours. The solid was filtered very slowly and dried into oven at 40deg to give 30.5g of the title compound.

Melting point (by DSC): 137°C.
NMR (d_6-DMSO) δ(ppm) 11.6-11.4 ppm (broad, 3H), 7.49 ppm (t, 1H), 7.40 ppm (m, 2H), 7.14 ppm (m, 5H), 4.49 ppm (s, 2H), 3.95 ppm (s, 2H), 3.1-2.9 ppm (bm, 4H), 2.8 ppm (bm, 2H), 2.65 ppm (s, 3H), 2.58 ppm (d, 2H), 2.52 ppm (d, 2H), 2.30 ppm (bm, 2H)

Table 3

The X-ray powder diffraction pattern of the product of Example 52 in terms of 'd' spacings is as follows

d spacing Angstroms	Two Theta (deg)
7,7	11,5
7,2	12,2
5,5	16,1
5,3	16,7
5,0	17,6
4,8	18,6
4,6	19,4
4,2	21,1
3,9	23,1
3,8	23,6
3,6	24,5

Example 53

1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one citrate salt (Crystalline hydrate form)

Example 52 (0.200g) was suspended and stirred in water (2ml) at room temperature. The slurry was heated to 50°C. The solution was cooled down to 20°C. Solid precipitation occurred. The slurry was stirred 16 hrs at 20°C. The solid was filtered and dried at room temperature under vacuum to give the title compound (0.172g).

Melting point (by DSC): 100.29°C
NMR (a2364): (DMSO) δ (ppm) 11.8-10.2 (b, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.6-2.1 (bm, 8H), 2.62 (s, 3H), 2.53(d, 2H), 2.49 (d, 2H)

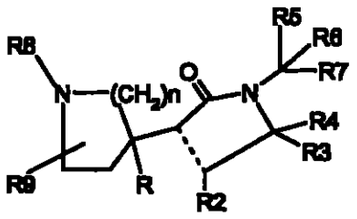
Table 4

The X-ray powder diffraction pattern of the product of Example 53 in terms of 'd' spacings is as follows

d spacing Angstroms	Two Theta (deg)
9,3	9,5
8,0	11,0
6,5	13,5
6,3	14,0
6,1	14,5
6,0	14,7
5,7	15,5
5,6	15,9
5,4	16,4
5,3	16,7
5,1	17,4
4,9	18,2
4,8	18,4
4,6	19,1
4,5	19,6
4,4	20,2
4,3	20,4
4,0	22,1
4,0	22,3
3,8	23,2
3,7	23,9
3,6	24,5
3,5	25,1
3,5	25,6
3,3	26,6
3,2	27,5
3,2	27,9
3,1	28,3
3,0	29,3
3,0	29,7
2,9	31,0
2,8	31,5
2,8	32,5
2,7	33,4
2,6	34,9
2,5	35,2
2,5	35,4
2,5	36,0
2,5	36,6
2,3	39,7
2,2	41,2
2,1	43,4

CLAIMS

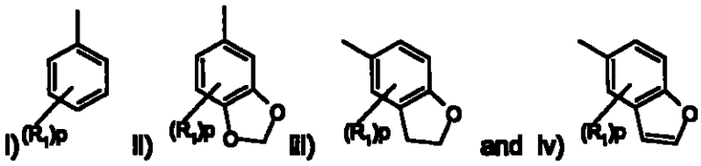
1. A compound of formula (I)



(I)

wherein

- — represents a single or a double bond;
- R represents a radical selected from:



i) ii) iii) and iv)

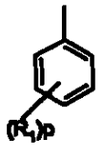
In which R_1 is halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy and p is zero or an integer from 1 to 3;

- R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- R_3 represents hydrogen, hydroxy or C_{1-4} alkyl;
- R_4 represents hydrogen or R_4 together with R_3 represents =O or =CH2;
- R_5 represents phenyl, naphthyl, a 9 to 10 membered fused bicyclic heterocyclic group or a 5 or 6 membered heteroaryl group, wherein said groups are optionally substituted by 1 to 3 groups independently selected from trifluoromethyl, C_{1-4} alkyl, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethoxy, halogen or $S(O)qC_{1-4}$ alkyl;
- R_6 and R_7 independently represent hydrogen, cyano, C_{1-4} alkyl;
- R_8 is $(CH_2)rR_{10}$;
- R_9 represents hydrogen, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, hydroxy, nitro, cyano or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen, cyano, hydroxy or C_{1-4} alkoxy;
- R_{10} represents hydrogen or C_{3-7} cycloalkyl;
- n represents 1 or 2;
- q is 0, 1 or 2;
- r is 0 or an integer from 1 to 4;

or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein n is 2.

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R represents:



in which R_1 is halogen, C_{1-4} alkyl, cyano, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy p is zero or an integer from 1 to 3.

4. A compound as claimed in any claims 1 to 3 wherein R_5 is phenyl or naphthyl optionally substituted by one or two groups selected from trifluoromethyl, cyano, C_{1-4} alkyl or halogen.

5. A compound as claimed in any claims 1 to 4 wherein R_8 is $(CH_2)rR_{10}$ in which R_{10} is hydrogen or C_{3-7} cycloalkyl (e.g cyclopropyl) and r is 0 or 1.

6. A compound as claimed in any claims 1 to 5, wherein R_9 is hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or two groups selected from halogen.

7. A compound as claimed in any claims 1 to 6 wherein R is phenyl substituted by a fluorine, R_2, R_9 and R_4 are hydrogen, R_3 is hydrogen, hydroxy or methyl, or together with R_4 forms =O or $=CH_2$, R_6 and R_7 are independently hydrogen or methyl, R_5 is phenyl or naphthyl optionally substituted by one or two groups independently selected from cyano, methyl, chlorine, bromine or fluorine atom, R_8 is hydrogen, methyl or cyclopropylmethyl, and n is 2.

8 A compound as claimed in clam 1 which is

- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one ;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1);
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one ;
- 1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 4-([3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl]methyl)-2-naphthalenecarbonitrile;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 2);

- 1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 1);
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one ;
- 1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (Chain Enantiomer 2);
- 1-[(1*R*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride (Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride (Chain Enantiomer 1);
- 1-[(3-Chloro-1-naphthalenyl)methyl]-3-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone
  1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1);
- 1-[(1*S*)-1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone;
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 2);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 2);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);

- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone;
- 1-[1-(3-Chloro-1-naphthalenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 1);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 1 Chain Enantiomer 2);
- 1-[1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Diastereoisomer 2 Chain Enantiomer 2);
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Enantiomer 1);
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-pyrrolidinone (Enantiomer 2);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 4-({3-[4-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 2);
- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile;
- 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl}methyl)-2-naphthalenecarbonitrile (Enantiomer 1);
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-5-methylidene-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;

or a pharmaceutically acceptable salt (e.g hydrochloride, fumarate or citrate) or a solvate or amorphous or crystalline forms thereof.

9. A compound as claimed in claim 1 which is

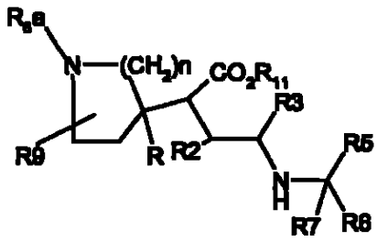
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one hydrochloride;

- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one fumarate;
- 1-[(3,5-Dichlorophenyl)methyl]-3-[4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-piperidinyl]-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one citrate;

or crystalline forms thereof.

10. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 which process comprises:

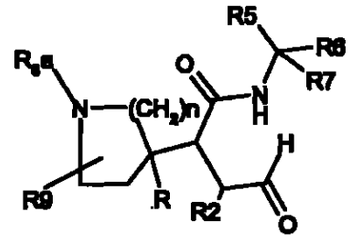
a) cyclisation of a compound of formula (IV), wherein R_{11} is C_{1-4} alkyl (e.g methyl



(IV)

or ethyl), R_3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl, R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group and R, R_2, R_5, R_6, R_7,R_9 and n are as defined in claim 1, to yield a compound of formula(I), wherein — is a single bond R_3 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl and R_4 represents hydrogen, or

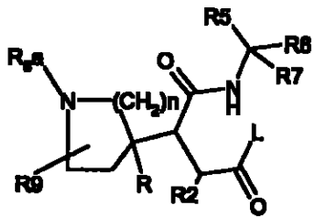
b) cyclisation of a compound of formula (VI), wherein R_{8a} has the



(VI)

meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group, R, R_2, R_5, R_6, R_7,R_9 and n are as defined in claim 1, to yield a compound of formula(I) wherein —is a single bond, R_3 is hydroxy and R_4 is hydrogen, or

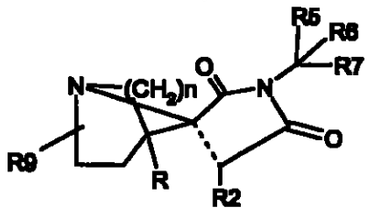
c) cyclisation of a compound of formula (VII), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group, L is a leaving group and R, R_2, R_5, R_6,R_7,R_9 and n are as defined in claim 1,



(VII)

to yield a compound of formula(I) wherein — is a single bond and R_3 together with R_4 represents =O, or

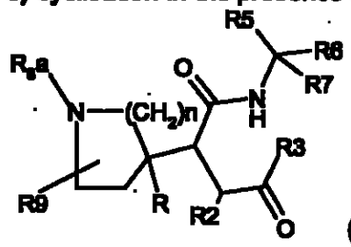
d) reaction of a compound of formula(VIIA), wherein R, R_2, R_5, R_6,R_7,R_9 and n are as defined in claim 1,



(VIIA)

with an aldehyde, $CH(O)(CH_2)_mR_{10}$ (VIIIa), wherein m is an integer from 0 to 3 and R_{10} is as defined in claim 1, to yield a compound of formula (I), wherein — is a single bond, R_8 represents $(CH_2)rR_{10}$, wherein r is an integer from 1 to 4 and R_3 together with R_4 represents =O, or

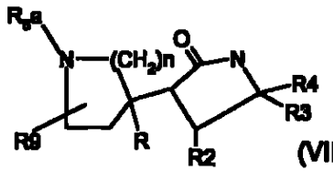
e) cyclisation in the presence of an acid of a compound of formula (VIa), wherein



(VIa)

R_3 is hydrogen, R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group, R, R_2, R_5, R_6, R_7,R_9 and n are as defined in claim 1, to yield compounds of formula (I), wherein —is a double bond, R_3 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl and R_4 is hydrogen; or

f) N-alkylation of a compound of formula (VIII), wherein R_{8a} has the meaning defined in formula (I) or is a nitrogen protecting group and R, R_2, R_3, R_4,R_9 and n are as defined in claim 1, with a compound of formula (IX)



(VIII)

L-C(R_5)(R_6)(R_7) (IX)

In which L is a leaving group, R_5,R_6 and R_7 are as defined in claim 1, to yield a compound of formula(I) wherein —is a single bond,

and thereafter optionally for any of steps (a) to (f):

- removing any protecting groups and/or
- converting a compound of formula (I) into another compound of formula (I) and/or
- separation of a compound of formula(I) or a derivative thereof into the enantiomers thereof
- forming a pharmaceutically acceptable salt.

11. A compound as claimed in any claims 1 to 9 for use in therapy.

12. The use of a compound as claimed in any claims 1 to 9 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.

13. The use of a compound as claimed in any claims 1 to 9 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. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any claims 1 to 9 in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

15. 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 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012772

110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/04 A61P25/00 A61K31/4439

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 780 466 A (EMONDS-ALT ET AL) 14 July 1998 (1998-07-14) the whole document	1-15
A	US 5 677 317 A (MILLER ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (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
12 April 2005	20/04/2005

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	Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012772

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5780466 A	14-07-1998	FR 2729952 A1	02-08-1996
		FR 2729953 A1	02-08-1996
		FR 2729954 A1	02-08-1996
		FR 2751654 A1	30-01-1998
		US 6011154 A	04-01-2000
		AT 222251 T	15-08-2002
		AU 3013399 A	19-08-1999
		AU 707901 B2	22-07-1999
		AU 4666996 A	21-08-1996
		BR 1100937 A3	01-08-2000
		CA 2211668 A1	08-08-1996
		CN 1321634 A ,C	14-11-2001
		CN 1321639 A ,C	14-11-2001
		CN 1394855 A	05-02-2003
		CN 1172483 A ,C	04-02-1998
		CN 1502612 A	09-06-2004
		CY 2369 A	04-06-2004
		CZ 9702436 A3	12-11-1997
		CZ 294267 B6	10-11-2004
		DE 69622992 D1	19-09-2002
		DE 69622992 T2	10-04-2003
		DK 807111 T3	16-12-2002
		EP 1156049 A1	21-11-2001
		EP 1340754 A1	03-09-2003
		EP 0807111 A1	19-11-1997
		ES 2181866 T3	01-03-2003
		FI 973148 A	29-09-1997
		WO 9623787 A1	08-08-1996
		HU 9800295 A2	28-10-1999
		IL 116957 A	20-06-1999
		IL 127114 A	27-09-2004
		JP 3234228 B2	04-12-2001
		JP 11507324 T	29-06-1999
		JP 3357660 B2	16-12-2002
		JP 2001172279 A	26-06-2001
		JP 2001131171 A	15-05-2001
		JP 2002138088 A	14-05-2002
		NO 973479 A	29-09-1997
		NZ 301285 A	28-01-2000
		PL 321640 A1	22-12-1997
		PT 807111 T	31-12-2002
		RU 2157807 C2	20-10-2000
		SI 807111 T1	28-02-2003
		US 6242637 B1	05-06-2001
		US 5977359 A	02-11-1999
		US 5641777 A	24-06-1997
		US 5869663 A	09-02-1999
		ZA 9600694 A	26-08-1996
		AU 3854597 A	20-02-1998
		BR 9710517 A	17-08-1999
US 5677317 A	14-10-1997	AT 187963 T	15-01-2000
		AU 8000594 A	23-05-1995
		CA 2172377 A1	11-05-1995
		DE 69422303 D1	27-01-2000
		DE 69422303 T2	18-05-2000
		DK 726893 T3	29-05-2000
		EP 0726893 A1	21-08-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012772

112

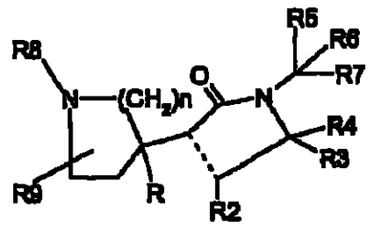
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5677317 A		ES 2139760 T3	16-02-2000
		WO 9512577 A1	11-05-1995
		GR 3032253 T3	27-04-2000
		JP 3534765 B2	07-06-2004
		JP 9505036 T	20-05-1997
		US 5534525 A	09-07-1996

BETA-LACTAMAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

La presente invención proporciona así un compuesto de fórmula (I)

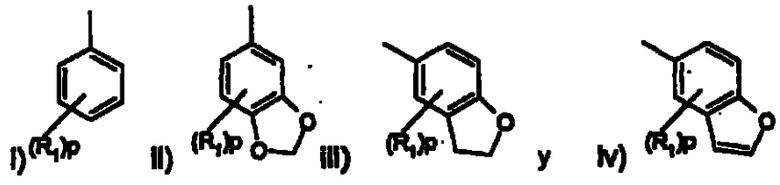


(I)

en donde

— representa un enlace sencillo o uno doble;

R representa un radical seleccionado de:



en el cual R_1 es halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi y p es cero o un entero de 1 a 3;

R_2 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R_3 representa hidrógeno, hidroxi o alquilo de C_{1-4};

R_4 representa hidrógeno o R_4 junto con R_3 representa =O o $=CH_2$;

R_5 representa fenilo, naftilo, un grupo bicíclico heterocíclico de fusionado de 9 a 10 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente de trifluorometilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxi, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $S(O)_q$alquilo de C_{1-4};

R_6 y R_7 representan de manera independiente hidrógeno, ciano, alquilo de C_{1-4};

R_8 es $(CH_2)_rR_{10}$;

R_9 representa hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxi, nitro, ciano o alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi o alcoxi de C_{1-4};

R_{10} representa hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-7};

n representa 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

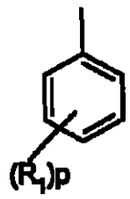
r es 0 o un entero de 1 a 4;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención proporcionar compuestos de fórmula (I), en donde

— representa un enlace sencillo o doble;

R representa



en la cual R_1 es halógeno, alquilo de C_{1-4}, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi

p es cero o un entero de 1 a 3;

R_2 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R_3 representa hidrógeno, hidroxi o alquilo de C_{1-4};

R_4 representa hidrógeno o R_4 junto con R_3 representa =O;

R_5 representa fenilo, naftilo, un grupo bicíclico heterocíclico fusionado de 9 a 10 miembros, o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente de trifluorometilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxi, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $S(O)_q$alquilo de C_{1-4};

R_6 y R_7 representan de manera independiente hidrógeno, ciano, alquilo de C_{1-4} o R_3 junto con R_4 representa cicloalquilo de C_{3-7};

R_8 representa $(CH_2)_rR_{10}$;

R_9 representa hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxi, nitro, ciano o alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi o alcoxi de C_{1-4};

R_{10} representa hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-7};

n representa 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

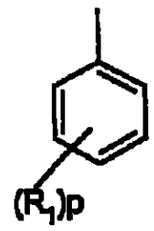
r es 0 o un entero de 1 a 4;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad adicional de la invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde

— representa un enlace sencillo o doble;

R representa



en la cual R_1 es halógeno, alquilo de C_{1-4}, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi, p es cero o un entero de 1 a 3;

R_2 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R_3 representa hidrógeno, hidroxi o alquilo de C_{1-4};

R_4 representa hidrógeno o R_4 junto con R_3 representa =O;

R_5 representa fenilo, naftilo, un grupo bicíclico heterocíclico fusionado de 9 a 10 miembros, o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente de trifluorometilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxi, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o $S(O)_q$alquilo de C_{1-4};

R_6 y R_7 representan de manera independiente hidrógeno, ciano, alquilo de C_{1-4};

R_8 representa $(CH_2)_rR_{10}$;

R_9 representa hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxi, nitro, ciano o alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi o alcoxi de C_{1-4};

R_{10} representa hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-7};

n representa 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

r es 0 o un entero de 1 a 4;

o una sal y un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido de los mismos. Se apreciará que para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica e incluyen aquéllas descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, yodhídrico, metafosfórico o fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, trifluoroacético, málico, láctico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, canforsulfónico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárido, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico,

fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), etansulfónico, pantoténico, estearico, sulfínílico, algínico y galacturónico; y arilsulfónio, por ejemplo, bencensulfónico, p-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico; sales de adición de base formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos, y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Ciertos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con menos que uno o más equivalentes del ácido, por ejemplo, para formar una sal del diclorhidrato. La presente invención incluye dentro de su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas. Las sales que tienen un anión o catión no fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermediarios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para el uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

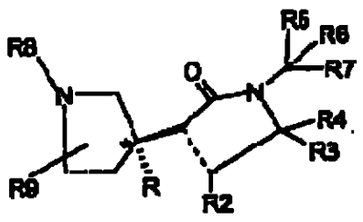
Los solvatos pueden, por ejemplo, ser hidratos.

Esta invención también incluye dentro de su alcance los hidratos y solvatos estequiométricos, así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o solvente.

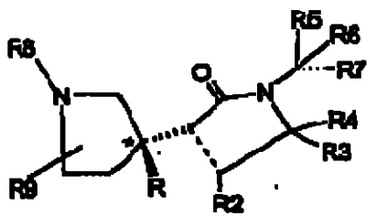
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y si es cristalina, pueden opcionalmente estar hidratados o solvatados. Además, algunas de las formas cristalinas de los

compuestos de fórmula pueden existir en formas polimórficas alternas, las cuales están incluidas en la presente invención.

Se apreciará por aquellos con experiencia en la técnica que los compuestos de fórmula (I), en donde n es 1, contienen al menos un centro quiral (a saber, el átomo de carbono mostrado como * en la fórmula (1a) y (1b), y pueden estar representados por la fórmula (1a) y (1b).



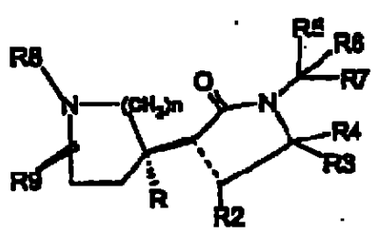
(1a)



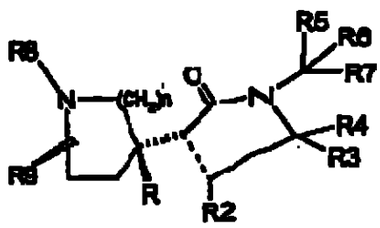
(1b)

El enlace en cuña indica que el enlace está por encima del plano del papel. El enlace interrumpido, indica que el enlace está por debajo del papel.

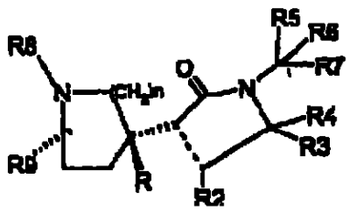
Al menos dos átomos de carbono asimétricos están presentes en los compuestos de fórmula (I), en donde R_9 es diferente de hidrógeno, y puede estar representado por la fórmula (1c), (1d), (1e) y (1f).



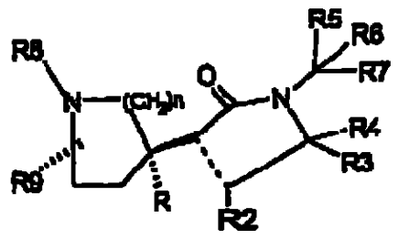
(1c)



(1d)



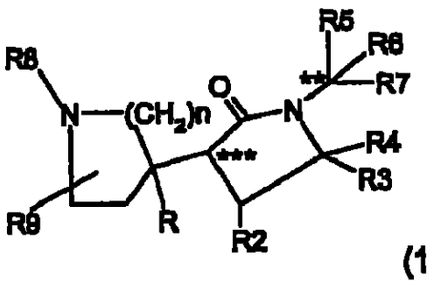
(1e)



(1f)

Los átomos de carbono asimétricos adicionales son posibles cuando R_3 y R_4 no son el mismo grupo y/o cuando R_6 y R_7 no son el mismo grupo y/o cuando —— es un enlace sencillo y/o cuando — es un enlace sencillo y R_2 es alquilo de C_{1-4}.

Así, por ejemplo, al menos dos átomos de carbono asimétricos están presentes cuando R_6 y R_7 no son el mismo grupo y —— es un enlace sencillo (a saber, los átomos de carbono mostrados como ** y como *** en la fórmula (1g)).



(1g)

de la presente invención, y la referencia a los compuestos de fórmula (I), incluye todas las formas estereoisoméricas, a menos que se indique de otra manera.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, los cuales son idénticos a aquellos expuestos en las fórmulas (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por el átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los 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 los compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos u otros átomos, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquéllos en los cuales los isótopos radioactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, están incorporados, son útiles en los ensayos de distribución del fármaco y/o del sustrato en el tejido. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y de carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrón) y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en

SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas, que resultan de estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) y siguientes de esta invención, pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas de Reacción y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo el reactivo marcado isotópicamente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

En donde se utiliza aquí, el término naftilo, ya sea solo o como parte de otro grupo, pretende, a menos que se indique de otra manera, denotar tanto grupos 1-naftilo como 2-naftilo.

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

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

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

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

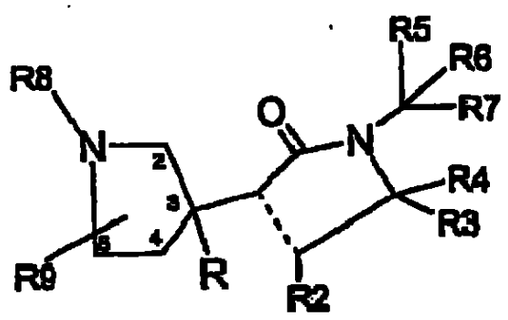
Cuando R_5 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros de acuerdo con la invención, éste incluye furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 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 lo similar.

El término grupo heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros se refiere a un sistema anular bicíclico 5,6 ó 6,6, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, que puede ser saturado, no saturado o aromático. El término grupo heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros también se refiere a un fenilo fusionado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros. Un ejemplo de tales grupos incluye benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-ilo, 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-tetrahidropiridacilo, 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-

124

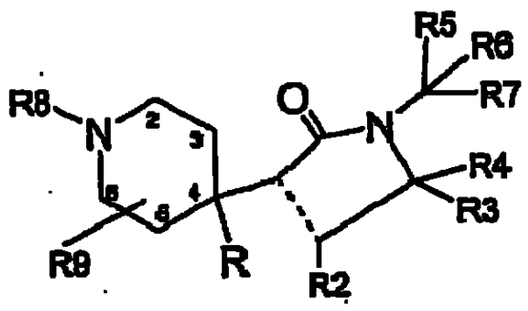
dihidroptalacinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-5H-1,3-tiazolo[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolinilo, 4-oxocromanilo, 1,3-benzotiazolilo, becimidazolilo, benzotrizolilo, purinilo, furilpiridilo, tiofenilpirimidilo, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridilo, oxazolilpiridilo, tiazolilpiridilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, imidazolilpiridilo, quinoliilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolilo[3.4]piridina, 1,2-dihidroisoquinolinilo, cinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b] tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiacina, 4,8-dihidroxi-quinolinilo,1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolinilo o 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo y lo similar.

En los compuestos de fórmula (I) en donde n es 1 el grupo R_9 puede estar en la posición 2, 4 ó 5 como se representa en la fórmula (1h)



(1h)

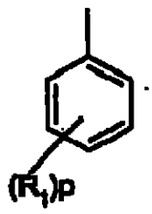
En los compuestos de fórmula (I) en donde n es 2 el grupo R_9 puede estar en la posición 2, 3, 5 ó 6 del anillo de piperidina como se representa en la fórmula (1i)



(1i)

En una modalidad, n es 2.

En una modalidad R representa



en la cual R_1 es halógeno, alquilo de C_{1-4}, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi, p es cero o un entero de 1 a 3.

En una modalidad, R es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metil), alcoxi de C_{1-4} (por ejemplo, metoxi), trifluorometilo o trifluorometoxi.

En otra modalidad, R es fenilo sustituido por un flúor.

En una modalidad, R_2 es hidrógeno o metilo.

En una modalidad, R_3 es hidrógeno, hidroxi o metilo, o junto con R_4 forma =O o $=CH_2$.

En otra modalidad, R_3 es hidrógeno, hidroxi o metilo, o junto con R_4 forma =O.

En una modalidad, R_4 es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de trifluorometilo, ciano, alquilo de C_{1-4} o halógeno.

En una modalidad, R_6 es hidrógeno o metilo.

En una modalidad, R_7 es hidrógeno o metilo.

En una modalidad, R_8 es $(CH_2)rR_{10}$ en el cual R_{10} es hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo) y r es 0 ó 1.

En una modalidad, R_9 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno.

En una modalidad R es fenilo sustituido con flúor, R_2, R_9 y R_4 son hidrógeno, R_3 es hidrógeno, hidroxi o metilo, o junto con R_4 forman =O o $=CH_2$, R_8 y R_7 son de manera independiente hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo o naftilo sustituido opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de ciano, metilo, cloro, un átomo de bromo o flúor, R_6 es hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo, y n es 2.

En otra modalidad R es fenilo sustituido por un flúor, R_2, R_9 y R_4 son hidrógeno, R_3 es hidrógeno, hidroxi o metilo, o junto con R_4 forman =O, R_6

y R_7 son de manera independiente hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo o naftilo sustituido opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de ciano, metilo, cloro, un átomo de bromo o flúor, R_8 es hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo, y n es 2.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención incluyen:

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1);

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)-2-naftalencarbonitrilo;

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 2);

1-[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1);

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftaleniletil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 2);

1-[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)-2-naftalencarbonitrilo;

Clorhidrato de 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1);

Clorhidrato de 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1);

1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona 1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1);

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona;

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona(Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 1);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 1);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 2);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 2);

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1);

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2);

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2);

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2);

7-Fluoro-4-({3-[4-(fluororofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1);

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1);

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona;

1-[1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 1);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2- pirrolidinona (Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 1);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 1);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 2);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 2);

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Enantiómero 1);

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Enantiómero 2);

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1);

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2);

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2);

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo;

7-Fluoro-4-(3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1);

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1);}

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1H-pirrol-2,5-diona;

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-5-metiliden-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

O una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato, fumarato o citrato) o un solvato o formas amorfas o cristalinas de los mismos.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención incluyen:

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1);

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1);

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 2);

1-[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)-2-naftalencarbonitrilo;

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

Los compuestos específicos de la invención son:

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

Clorhidrato de 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

Fumarato de 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

Citrato de 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;

o formas cristalinas de los mismos.

Los compuestos de la invención son antagonistas de los receptores de la taquicinina, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas, tanto in vitro como in vivo y son por lo tanto, de uso en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

Las taquicininas son una familia de péptidos que comparten una secuencia carboxilo-terminal común (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH2). Están involucradas activamente en la fisiología de las formas de vida tanto inferiores como avanzadas. En las formas de vida de mamíferos, las taquicininas principales son la sustancia P (SP), Neurocinina A (NKA) y Neurocinina B (NKB), que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Las taquicininas de mamíferos pueden contribuir a la patofisiología de varias enfermedades humanas.

Se han identificado tres tipos de receptores de taquicininas, a saber NK1 (que prefiere la SP), NK2 (que prefiere la NKA) y NK3 (que prefiere la NKB), que están ampliamente distribuidas a través del sistema nervioso central (CNS) y periférico.

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

Los compuestos de la presente invención también tienen actividad como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (de aquí en adelante referidos como SSRI) y son por lo tanto, útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por la inhibición selectiva de la proteína del transportador de la recaptación de la serotonina.

Así, los compuestos de la presente invención combinan la actividad doble como antagonistas de la taquicinina, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas, y como SSRI. En particular, los compuestos de la

invención combinan la actividad doble como antagonistas del receptor de la NK1 y como SSRI.

La afinidad de unión al receptor de la NK1 se ha determinado in vitro en un ensayo de proximidad de Centelleo de unión (SPA) midiendo la capacidad de los compuestos de desplazar la [^{125}I]Tyr8-Sustancia P (SP) de los receptores de la NK_1 humanos recombinantes expresados de manera estable en membranas de células de Ovario de Hámster Chino (CHO) preparadas utilizando una modificación del método descrito por Beattie D. T. et al. (Br. J. Pharmacol, 116:3149-3157, 1995). Brevemente, perlas de poliestireno Leadseeker WGA-SPA (Amersham Biosciences) se mezclaron con membranas celulares en una relación de perla/membrana de 50:1 (peso/peso) en amortiguador de ensayo (Tris 75 mM pH 7.8, NaCl 75 mM, $MnCl_2$ 4 mM, EDTA 1 mM, Chaps 0.05%, PMSF 1 mM). La mezcla se colocó en hielo durante 30 minutos para permitir la formación del complejo de la membrana/perla antes de que se agregara BSA a una concentración final de 1%. Después de otros 30 minutos de incubación en hielo, el complejo de perla/membrana se lavó dos veces y se suspendió en amortiguador de ensayo. Se agregó [^{125}I]Tyr8-Sustancia P (2200 Ci/mmol, PerkinElmer) al complejo perla/membrana con una concentración final de 0.4 nM. 30 ul de la mezcla resultante se distribuyeron a continuación a cada pozo de una placa Nalgen NUNC de 384 pozos con 1 ul de compuesto predistribuido en DMSO. Las placas se sellaron a continuación y se centrifugaron con impulsos a 1100 rpm. Después de 3 horas de incubación a temperatura ambiente con

agitación, las placas se centrifugaron durante 2 minutos a 1100 rpm y se midieron en un formador de imágenes Viewiux (PerkinElmer) durante 5 minutos con un filtro de 618-nm. La inhibición de la unión de [^{125}I]Tyr8-Sustancia P a los receptores de NK_1 se midió por la reducción de la señal luminiscente. Los valores de CI_{50} de cada compuesto se determinaron por una curva de inhibición de la dilución 3x de 11 puntos. Los valores de pKi se calcularon utilizando la K_D de [^{125}I]Tyr8-Sustancia P determinados en un experimento separado.

Para los compuestos representativos de la invención, la afinidad de unión del receptor de NK_1 también se ha determinado in vitro utilizando técnicas de filtración convencionales, midiendo la capacidad de los compuestos para desplazar la [^{3}H]-sustancia P SP de los receptores de NK_1 recombinantes humanos expresados en membranas de células CHO preparadas como se describió anteriormente. Brevemente, la unión al ligando se realizó en 0.2 ml de HEPES 50 mM, pH 7.4, que contiene $MnCl_2$ 3 mM, BSA 0.02%, [^{3}H]-Sustancia P 0.5 nM (30-56 Ci/mmol Amersham), una concentración final de proteína de la membrana de 30-50 µg/ml, y los compuestos de prueba. La incubación procedió a temperatura ambiente durante 40 minutos y se detuvo mediante filtración. La unión no específica se determinó utilizando un exceso de sustancia P (1 µM) y representa aproximadamente 6-10% de la unión total.

Los compuestos de la invención se caracterizaron además en un ensayo funcional utilizando tecnología FLIPR para la determinación de su

efecto para inhibir el incremento de calcio intracelular inducido por la SP en células Humanas-HK_1-CHO y en células U2OS humanas transducidas con virus Bacman NK_1. Brevemente, 10K-15K células/pozo se sembraron en una placa bio-one Greiner de 384 pozos en medio de cultivo (DMEM con FBS al 10%), se incubaron durante la noche en CO_2 a 37°C. Para las células U2OS humanas, 1% (volumen/volumen) de virus BacMan que porta el gen NK_1 se mezcló con células antes del emplacamiento. Después de aspirar el medio, las células se cargaron con indicador de calcio citoplásmico tinte de Calcio 3 (Molecular Devices Co.) en 30ul/pozo de amortiguador (sales balanceadas de Hank con Hepes 20 mM) y se incubaron en CO_2 a 37°C durante 60 minutos. A continuación se agregaron 10ul/pozo de amortiguador de ensayo (salen balanceadas de Hank con Hepes 20 mM) que contienen diferentes concentraciones de los compuestos a las células para otros 30 minutos de incubación a 37°C. Finalmente, 10ul/pozo de SP en amortiguador de ensayo que contiene BSA al 0.1% se agregaron a las células y la señal de fluorescencia se leyó en un sistema FLIPR. Los valores de CI_{50} de cada compuesto se determinaron mediante una curva de inhibición de la dilución 3x de 11 puntos. La potencia del valor del antagonista (valor de fpKi o valor de pK_B) se calculó de pCI_{50} por la ecuación de Cheng-Prusoff o se calculó del análisis de Schild.

La afinidad de unión SERT se ha determinado in vitro por la capacidad del compuesto para desplazar el [^{3}H]-citalopram de las membranas celulares hSERT-LLCPL. Para la reacción de unión, una concentración final

de 0.25 nM de [^{3}H]-citalopram (84 Ci/mmol, Amersham) se incubó con 3-5 µg(ml de membrana celular y el compuesto a ser probado a diferentes concentraciones (7 puntos de concentración por duplicado) en Tris HCl 50 mM, pH 7.7, que contiene NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pargilina 10 µM y ácido ascórbico al 0.1%. La reacción se realizó durante 120 minutos a 22°C y se terminó a través de un Unifilter GF/B (prerremojado en PEI al 0.5%) utilizando un Cell Harvester (Tomtec). Se agregó fluido de centelleo a cada mancha filtrada y se determinó la radiactividad utilizando un contador de centelleo (TopCount (Packard)). La unión no específica se determinó utilizando paroxetina (10µM) y representa aproximadamente 2-5% de la unión total. Se realizaron experimentos de competencia con determinación por duplicado para cada punto. Se utilizó el paquete de programas Msat601 para elaborar los datos de la unión por competencia. Los valores de CI_{50} se convirtieron a valores de K_i utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff y utilizando la K_D de [^{3}H]citalopram determinada en experimentos separados.

Para los compuestos preferidos de la invención, la actividad inhibidora de los compuestos en el transportador de la serotonina humana (hSERT) se ha determinado in vitro utilizando células LLCPK porcinas (ATCC.) transfectadas de manera estable con el hSERT (hSERT-LLCPK). Las células se han emplacado en las placas de 96 pozos (10000 células/pozo). Después de 24 horas, las células se han lavado en amortiguador de captación (solución de sal balanceada de Hank + Hepes 20 mM) y se preincubaron durante 10 minutes a 30°C con 50 µl de amortiguador

que contiene los compuestos de prueba. 50 µl de solución de [^{3}H] Serotonina (5-HT) 50 nM (concentración final: [^{3}H] 5-HT 25 nM) se han agregado y las placas se han incubado durante 7 minutos a 30°C, durante lo cual las células captaron la 5-HT radiomarcada. La aspiración de la solución y el lavado rápido de las células con amortiguador frío terminó la captación. La cantidad de 5-HT radiactiva incorporada en las células se ha medido a continuación agregando el cóctel de centelleo directamente en las células y leyendo la placa en el Top Count. Los datos se han procesado digitalmente para obtener los valores de pCI_{50} de los inhibidores de la captación.

La acción de los compuestos de la invención en el receptor de la NK_1 y/o el transportador de la serotonina puede determinarse utilizando modelos animales convencionales.

Así, la capacidad de unirse al receptor de la NK_1 y/o al transportador de la serotonina se determinó utilizando el modelo de las células de aislamiento del cachorro de cobayo como se describe en Pettijohn, Psychol. Rep., 1979 and Rupniak et al., Neuropharmacology, 2000.

La actividad antiansiedad obtenida por la administración de un compuesto de acuerdo con la invención puede demostrarse en el modelo de la interacción social del jerbo, de acuerdo con el método descrito por Cheeta et al. (Cheeta S. et al., 2001. Brain Research 915: 170- 175).

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos del CNS y los trastornos sicóticos, en particular en el tratamiento o la prevención de estados depresivos y/o en el tratamiento de la

ansiedad, como se define en, pero no restringido a, Diagnóstico Estadístico de Trastorno Mental (DSM) IV edición, editado por American Psychiatric Association y/o Clasificación Nacional de Enfermedades 10a revisión (ICD-10).). Los varios subtipos de los trastornos mencionados en la presente están contemplados como parte de la presente invención. Los números en paréntesis después de las enfermedades listadas a continuación, se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

Dentro del contexto de la presente invención, el término trastorno sicótico incluye Esquizofrenia incluyendo los subtipos Paranoide Tipo (295.30), Tipo Desorganizado (295.10), Tipo Catatónico (295.20), Tipo No Diferenciado (295.90) y Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70) incluyendo los subtipos Tipo Bipolar y Tipo Depresivo; Trastorno Delirante (297.1) incluyendo los subtipos Tipo Erotomaníaco, Tipo Grandioso, Tipo Celoso, Tipo Persecutorio, Tipo Somático, Tipo Mezclado y Tipo No Especificado; Trastorno Sicótico Breve (298.8); Trastorno Sicótico Compartido (297.3); Trastorno Sicótico Debido a Una Condición Médica General incluyendo los subtipos con Delirios y con Alucinaciones; Trastorno Sicótico Inducido por Sustancias incluyendo los subtipos con Delirios (293.81) y con Alucinaciones (293.82); y Trastorno Sicótico No Especificado de Otra Manera (298.9): Depresión y trastornos del ánimo incluyendo Episodio Depresivo Mayor, Episodio Maníaco, Episodio Mezclado y Episodio Hipomaniaco; Trastornos Depresivos incluyendo Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Distímico (300.4), Trastorno Depresivo

No Especificado de Otra Manera (311); Trastornos Bipolares incluyendo Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II (Episodios Depresivos Mayores Recurrentes con Episodios Hipomaníacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) y Trastorno Bipolar No Especificado de Otra Manera (296.80); Otros Trastornos del Animo incluyendo Trastorno del Animo Debido a una Condición Médica General (293.83) que incluye los subtipos Con Características Depresivas, Con Episodio similar al Depresivo Mayor, Con Características Maníacas y Con Características Mezcladas), Trastornos del Animo Inducidos por Sustancias (incluyendo los subtipos Con Características Depresivas, Con Características Maníacas y Con Características Mezcladas) y Trastorno del Animo No Especificado de Otra Manera (296.90).

Los trastornos de la ansiedad incluyen el Trastorno de la Ansiedad Social, el Ataque de Pánico, la Agorafobia, el Trastorno de Pánico, la Agorafobia Sin Historia de Trastorno de Pánico (300.22), Fobia Específica (300.29) incluyendo los subtipos Tipo Animal, Tipo Medio Natural, Tipo Sangre-Inyección-Lesión, Tipo Situación y Otros Tipo), Fobia Social (300.23), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (300.3), Trastorno de Estrés Postraumático (309.81), Trastorno de Estrés Agudo (308.3), Trastorno de Ansiedad Generalizada (300.02), Trastorno de Ansiedad Debida a una Condición Médica General (293.84), Trastorno de Ansiedad Inducida por una Sustancia y Ansiedad No Especificada de Otra Manera (300.00).

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos del Sueño incluyendo los trastornos primarios del sueño tales

como Disomnias tales como Insomnio Primario (307.42), Hipersomnio Primario (307.44), Narcolepsia (347), Trastornos del Sueño Relacionados con la Respiración (780.59), Trastorno del Sueño del Ritmo Circadiano (307.45) y Disomnia No Especificada de Otra Manera (307.47); trastornos primarios del sueño tales como Parasomnias tales como Trastorno de Pesadillas (307.47), Trastorno de Terror al Sueño (307.46), Trastorno de Sonambulismo (307.46) y Parasomnia No Especificada de Otra Manera (307.47); Trastornos del Sueño Relacionados con Otro Trastorno Mental tal como Insomnio Relacionado con Otro Trastorno Mental (307.42) e Hipersomnia Relacionada con Otro Trastorno Mental (307.44); Trastorno Del Sueño Debido a una Condición Médica General; y Trastorno del Sueño Inducido por una Sustancia incluyendo los subtipos Tipo Insomnio, Tipo Hipersomnia, Tipo Parasomnia y Tipo Mezclado.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con Sustancias, incluyendo Trastornos por el Uso de Sustancias, tales como Dependencia de Sustancias, Deseo de Sustancias y Abuso de Sustancias; Trastornos Inducidos por Sustancias tales como Intoxicación por Sustancias, Abstinencia de Sustancias, Delirio inducido por Sustancias, Demencia Persistente inducida por Sustancias, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Sustancias, Trastorno Sicótico Inducido por Sustancias, Trastorno del Animo Inducido por Sustancias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias, Disfunción Sexual inducida por Sustancias, Trastorno del Sueño inducido por Sustancias y Trastorno de la Percepción

Persistente Alucinógeno (Retrospectivas); Trastornos Relacionados con el Alcohol tales como Dependencia del Alcohol (303.90), Abuso del Alcohol (305.00), Intoxicación con Alcohol (303.00), Abstinencia del Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación con Alcohol, Delirio por Abstinencia del Alcohol, Demencia Persistente Inducida por el Alcohol, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por el Alcohol, Trastorno Sicótico Inducido por el Alcohol, Trastorno del Animo Inducido por el Alcohol, Trastorno de la Ansiedad Inducido por el Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por el Alcohol, Trastorno del Sueño Inducido por el Alcohol y Trastorno Relacionado con el Alcohol No Especificado de Otra Manera (291.9); Trastornos Relacionados con Anfetaminas (o Similares a Anfetaminas) tales como Dependencia a las Anfetaminas (304.40), Abuso de Anfetaminas (305.70), Intoxicación por Anfetaminas (292.89), Abstinencia de Anfetaminas (292.0), Delirio por Intoxicación con Anfetaminas, Trastorno Sicótico Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Animo Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño inducido por Anfetaminas y Trastorno Relacionado con las Anfetaminas no Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cafeína tales como Intoxicación con Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducido por la Cafeína, Trastorno de Sueño Inducido por la Cafeína y Trastorno Relacionado con la Cafeína No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cannabis tales como Dependencia de la Cannabis (304.30), Abuso de la Cannabis (305.20),

Intoxicación con Cannabis (292.89), Delirio por Intoxicación con Cannabis, Trastorno Sicótico Inducido por Cannabis, Trastorno de Ansiedad inducido por Cannabis y Trastorno Relacionado con la Cannabis No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína tales como Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de la Cocaína (305.60), Intoxicación con Cocaína (292.89), Abstinencia de la Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación con Cocaína, Trastorno Sicótico Inducido por la Cocaína, Trastorno del Animo Inducido por la Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por la Cocaína, Disfunción Sexual inducida por la Cocaína, Trastorno del Sueño inducido por la Cocaína y Trastorno Relacionado con la Cocaína No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos tales como Dependencia de Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicación por Alucinógenos (292.89), Trastorno de la Percepción Persistente inducido por los Alucinógenos (Retrospectivas) (292.89), Delirio por Intoxicación con Alucinógenos, Trastorno Sicótico inducido por Alucinógenos, Trastorno del Animo inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad inducido por Alucinógenos y Trastornos Relacionados con Alucinógenos No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhalantes tales como Dependencia de Inhalantes (304.60), Abuso de Inhalantes (305.90), Intoxicación con Inhalantes (292.89), Delirio por Intoxicación con Inhalantes, Demencia Persistente Inducida por Inhalantes, Trastorno Sicótico Inducido por Inhalantes, Trastorno hedí Animo inducido por Inhalantes, Trastorno de Ansiedad inducido por Inhalantes y Trastornos

Relacionados con Inhalantes No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina tales como Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de la Nicotina (292.0) y Trastornos Relacionados con la Nicotina No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con los Opioides tales como Dependencia de los Opioides (304.00), Abuso de los Opioides (305.50), Intoxicación con Opioides (292.89), Abstinencia de los Opioides (292.0), Delirio por Intoxicación con Opioides, Trastorno Sicótico Inducido por Opioides, Trastorno del Animo Inducido por Opioides, Disfunción Sexual Inducida por Opioides, Trastorno del Sueño Inducido por Opioides y Trastornos Relacionados Con Opioides No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Fenciclidina (o Similar a la) tales como Dependencia a la Fenciclidina (304.60), Abuso a la Fenciclidina (305.90), Intoxicación con Fenciclidina (292.89), Delirio por Intoxicación por Fenciclidina, Trastorno Sicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno del Animo Inducido por Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducido por Fenciclidina y Trastorno Relacionado con la Fenciclidina No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos tales como Dependencia a los Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso a los Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.0), Delirio por Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos,

Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Sicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Animo Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, o Trastorno de Ansiedad inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, o Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos o Trastorno del Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos o Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos No Especificados de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Polisustancias tales como Dependencia de Polisustancias (304.80); y Otros (o Desconocidos) Trastornos Relacionados con Sustancias tales como Esteroides Anabólicos, Inhalantes de Nitrato y Oxido Nitroso.

Los compuestos de la invención pueden ser también útiles en el tratamiento del Trastorno Autista (299.00); Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad incluyendo los subtipos de Tipo Combinado de Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (314.01), Tipo Predominantemente con Falta de Atención del Déficit de Atención/Hiperactividad (314.00), Tipo Hiperactivo-Impulso del Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (314.01) Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad No Especificado de Otra Manera (314.9); Trastornos Hiperquinético; Trastornos de Comportamiento Desorganizado tales como Trastorno de la Conducta incluyendo los subtipos del Tipo de Inicio en la Niñez (321.81), Tipo de Inicio en la Adolescencia (312.82) e Inicio No Especificado (312.89), Trastorno Oposicional Desafiante (313.81) y Trastorno

de Comportamiento Desorganizado No Especificado de Otra Manera; y Trastornos de Tic como el Trastorno de Tourette (307.23).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de Trastornos de la Personalidad, incluyendo los subtipos de Trastorno de Personalidad Paranoide (301.0), Trastorno de Personalidad Esquizoide (301.20), Trastorno de Personalidad Esquizotipal (301.22), Trastorno de Personalidad Antisocial (301.7), Trastorno de Personalidad Límite (301.83), Trastorno de Personalidad Histriónica (301.50), Trastorno de Personalidad Narcisista (301.81), Trastorno de Personalidad Elusiva (301.82), Trastorno de Personalidad Dependiente (301.6), Trastorno de Personalidad Obsesiva-Compulsiva (301.4) y Trastorno de Personalidad No Especificado de Otra Manera (301.9).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de la alimentación tales como la Anorexia Nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos del Tipo de Restricción y el Tipo de Comer en Exceso/Purgante; Bulimia Nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos del Tipo Purgante y el Tipo No Purgante; Obesidad; Trastorno de Comer de Manera Compulsiva; y Trastorno de Comer No Especificado de Otra Manera (307.50).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales incluyendo los Trastornos del Deseo Sexual tales como el Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (302.71), y el Trastorno de la Aversión Sexual (302.79); los trastornos de la excitación sexual tales como el Trastorno de la Excitación Sexual Femenina (302.72) y el

Trastorno Eréctil Masculino (302.72); trastornos orgásmicos tales como el Trastorno Orgásmico Femenino (302.73), Trastorno Orgásmico Masculino (302.74) y la Eyaculación Prematura (302.75); trastorno de dolor sexual tal como Dispareunia (302.76) y Vaginismo (306.51); Disfunción Sexual No Especificada de Otra Manera (302. 70); parafilias tales como Exhibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frotteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Trasvéstico (302.3), Voyeurismo (302.82) y Parafilia No Especificada de Otra Manera (302.9); trastornos de identidad del género teles como Trastorno de Identidad del Género en Niños (302.6) y Trastorno de Identidad del Género en Adolescentes o Adultos (302.85); y Trastorno Sexual No Especificado de Otra Manera (302.9).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como analgésicos. En particular, pueden ser útiles en el tratamiento de dolor traumático tal como el dolor postoperatorio; dolor de avulsión traumática tal como dolor del plexo braquial; dolor crónico tal como el dolor artrítico, tal como el que ocurre en la artritis ósea, reumatoide o soriática; dolor neuropático tal como la neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía inducida por el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor del miembro fantasma; varias formas de cefalea tales como migraña, cefalea aguda o crónica por tensión, dolor temporomandibular,

dolor del seno maxilar, cefalea acuminada; odontalgia; dolor por el cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por atropamiento de nervios; dolor por lesiones por deportes; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor de la espalda baja, por ejemplo, estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilosis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatrices; prurito y dolor talámico tal como dolor talámico postapoplejía.

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

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles también como mejoradores de la memoria y/o de la cognición en humanos sanos sin déficit cognoscitivo y/o de la memoria. La mejora de la memoria y/o la cognición incluye el tratamiento de la disminución de la memoria y/o de la cognición en otras enfermedades tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos siquiátricos y condiciones sicóticos asociadas con la disminución cognoscitiva, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la invención pueden ser también útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, son útiles en el tratamiento de inflamación en el asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tal

como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestina y daño inducido por un fármaco antiinflamatorio no esteroidal; enfermedades inflamatorias de la piel tales como el herpes y el eczema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis e incontinencia urinaria e inflamación dental.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos de la vejiga superactiva, incluyendo los síntomas de frecuencia urinaria, con o sin incontinencia de urgencia, nocturna y urgencia.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías aéreas, tales como rinitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la emesis, es decir, la náusea, vomiturición y vómito. La tmesis incluye tmesis aguda, emesis retardada y tmesis anticipada. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la emesis inducida de cualquier manera. Por ejemplo, la emesis puede ser inducida por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para el cáncer, tales como agentes alquilantes, por ejemplo, ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo, dactinomicina, doxorrubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo, citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; vinca alcaloides, por ejemplo, etopósido, vinblastina y vincristina;

y otros tales como cisplatina, dacarbacina, procarbacina e hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; náusea por la radicación; terapia por radiación, por ejemplo, radiación del tórax o abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas causadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo, gastritis, o liberadas por infección bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares, tales como mareo, vértigo, vahído y enfermedad de Meniere; náusea postoperatoria; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo, infarto al miocardio o peritonitis; migraña; presión intracraneal incrementada; presión intracraneal disminuida (por ejemplo, náusea por altitud); analgésicos opiodes, tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) tal como GERD erosivo y GERD sintomático o GERD no sintomático, indigestión ácida, exceso de comida o bebida, estómago ácido, estómago acedo, pirosis/regurgitación, acidez, tales como acidez episódica, acidez nocturna, y acidez inducida por los alimentos, dispepsia y dispepsia funcional.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos tales como el síndrome del intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) tal como GERD erosivo y GERD sintomático o GERD no erosivo, indigestión ácida, exceso de comida o bebida, estómago ácido, estómago acedo, pirosis/regurgitación, acidez, tales como acidez episódica, acidez nocturna, y acidez inducida por los alimentos, dispepsia y dispepsia funcional (tal como dispepsia similar a la úlcera, dispepsia similar a la dismotilidad y dispepsia no especificada), constipación

crónica; trastornos de la piel tales como soriasis, pruritis y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral después de hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales como esclerodema y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la mejora o supresión inmune, tales como lupus eritomatoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis y tos.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el trastornos disfórico premenstrual (PMDD), en el síndrome de la fatiga crónica y en la esclerosis múltiple.

Se ha encontrado que Los compuestos de la invención exhiben actividad ansiolítica y antidepresiva en las pruebas convencionales. Por ejemplo, en vocalizaciones inducidas por separación en cachorros de cobayos (Molewijk et al., 1996) y en modelo de la interacción social en jerbos, de acuerdo con el método descrito por Cheeta et al. (Cheeta S. et 2001. Brain Research 915: 170-175).

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

También se proporciona como un aspecto adicional de la invención, el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un médicamente para el uso en el tratamiento de condiciones mediadas por las

taquicininas (incluyendo la sustancia P y otras neurocininas) y/o por la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina.

También se proporciona como un aspecto adicional de la invención, el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas (incluyendo la sustancia P y otras neurocininas) y/o por la inhibición selectiva de la proteína del transportador de la recaptación de la serotonina.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el uso 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 sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad.

En un aspecto alterno o adicional, se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas y/o por la inhibición selectiva de la proteína del transportador de la recaptación de la serotonina, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente estable del mismo.

153

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 el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como el compuesto químico sin purificar, pero el ingrediente activo se presenta de manera preferida como una formulación farmacéutica.

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

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

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la formad de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, sulfato de laurilo sódico). Las tabletas pueden estar recubiertas por 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 la constitución con agua o con otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones pueden contener también sales amortiguadoras, agentes, colorantes y edulcorantes, como sea apropiado.

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

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o formularse de la manera convencional.

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

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para la administración al ojo pueden fabricarse de manera estéril utilizando componentes esterilizados.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general, también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa, que también comprenden uno o más agentes de dispersión, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservador.

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

Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de larga acción pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o en derivados poco solubles, por ejemplo, sales poco solubles.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones vía un dispositivo de dosificación unitaria o medida, adecuado, o de manera alterna, como una mezcla en polvo con un

157

portador adecuado para la administración, utilizando un dispositivo de suministro adecuado.

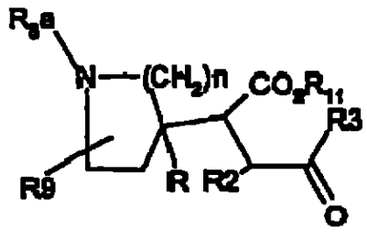
Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es 1 a aproximadamente 1000 mg por día. Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones de rutina a la dosificación, dependiendo de la edad y la condición del paciente y la dosificación precisa será finalmente a la discreción del médico o veterinario que atiende. La dosificación también dependerá de la ruta de administración y del compuesto particular seleccionado.

Así, par la administración parenteral, una dosis diaria estará típicamente en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, de manera preferida 1 a 80 mg por día. Para la administración oral, una dosis diaria estará típicamente dentro de un intervalo de 1 a 300 mg, por ejemplo, 1 a 100 mg.

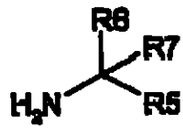
Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos, pueden prepararse por los métodos generales expuestos aquí posteriormente. En la siguiente descripción, los grupos R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, n, p, q y r tienen los significados definidos previamente para los compuestos de fórmula (I), a menos que se indique de otra manera.

Los compuestos de fórmula (I), en donde — es un enlace sencillo, R_3 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} y R_4 representa hidrógeno, pueden prepararse mediante una N-alquilación reductora de un compuesto de fórmula (III),

158

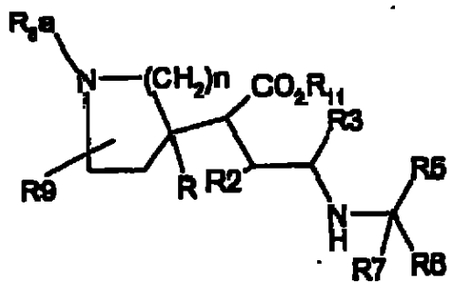


(II)



(III)

con el compuesto carbonílico (II), en el cual R_{11} es alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metilo o etilo), R_3 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} y R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno, para formar un derivado de amino (IV),



(IV)

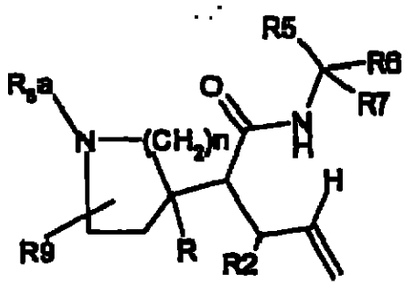
seguido por la reacción de ciclización en la presencia de una base de metal de alcoxi, por ejemplo, metoxi sódico, y en donde sea necesario, seguido por la eliminación del grupo protector de nitrógeno. La N-alquilación reductora puede llevarse a cabo en un solvente aprótico tal como dicloroetano o acetonitrilo y en la presencia de un agente reductor de metales adecuado tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

159

La reacción de ciclización se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente tal como un alcanol, por ejemplo, metanol o etanol a una temperatura dentro del intervalo de 20° a 60°.

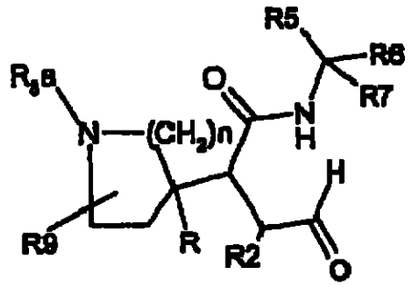
Si se desea, los compuestos de fórmula (IV) pueden aislarse antes de que tenga lugar la reacción de ciclización.

Los compuestos de fórmula (I) en donde — es un enlace sencillo, R_3 es hidroxi y R_4 es hidrógeno, pueden prepararse mediante escisión oxidativa de un derivado de alilo de fórmula (V),



(V)

en la cual R_{8a} se define como en la fórmula (II), para formar el aldehído (VI), seguido por la ciclización in situ del mismo y en donde sea necesario, seguido por la eliminación del grupo protector de nitrógeno.



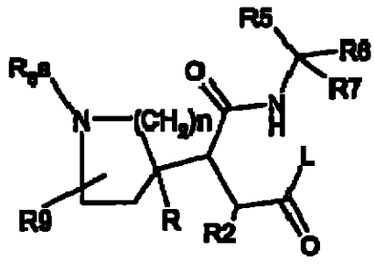
(VI)

160

La oxidación puede llevarse a cabo utilizando agentes oxidantes convencionales conocidos en la técnica para convertir un grupo alilo en un grupo carbonilo.

Así, por ejemplo, la escisión oxidativa para formar el aldehído (VI) se lleva a cabo de manera conveniente utilizando tetraóxido de osmio u osmiato de potasio, seguido por la reacción con peryodato de sodio en solventes miscibles en agua (por ejemplo, tetrahidrofurano) y agua, de manera preferida a temperatura ambiente. Los métodos alternos incluyen ozonólisis utilizando ozono, seguido por el tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como sulfuro de dimetilo o fosfito de trimetilo. La ciclización puede llevarse a cabo agitando la mezcla anterior durante la noche a temperatura ambiente. Si se desea, los compuestos pueden aislarse antes de que tenga lugar la ciclización.

Los compuestos de fórmula (I), en donde — es un enlace sencillo y R_3 junto con R_4 representa =O, pueden prepararse mediante ciclización de un compuesto de fórmula (VII),



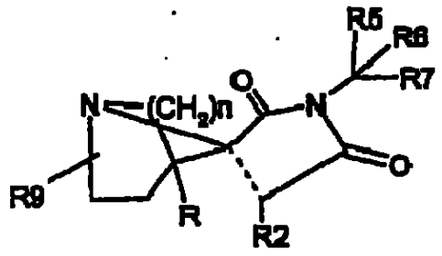
(VII)

en donde R_{8a} se define como en la fórmula (II) y L es un grupo saliente adecuado.

Los grupos salientes adecuados para esta reacción (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4a Edition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 351-356) incluyen, de manera no exclusiva: haluros, por ejemplo, cloro, bromo, yodo; alcoxi de C_{1-4}.

La reacción de ciclización se realiza de manera conveniente en la presencia de una base adecuada tal como NaH y en un solvente aprótico tal como THF y a una temperatura que varía de 0°C a 80°C.

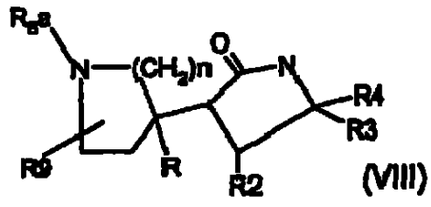
De manera alterna, los compuestos en donde — es un enlace doble, R_8 representa $(CH_2)rR_{10}$ en donde r es un entero de 1 a 4 y R_3 junto con R_4 representa =O, pueden prepararse mediante la alquilación reductora de un compuesto de fórmula (VIIA),



(VIIA)

con un aldehído, $CH(O)(CH_2)mR_{10}$ (VIIIa), en donde m es un entero de 0 a 3.

De manera alterna, los compuestos de fórmula (I) en donde — es un enlace sencillo pueden prepararse mediante la N-alquilación de un compuesto de fórmula (VIII),

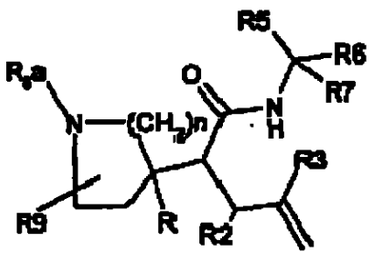


(VIII)

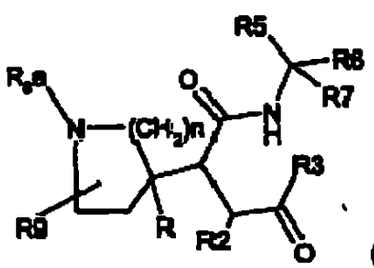
L-C(R_5)(R_6)(R_7) (IX)

en donde R_{8a} se define como en la fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IX) en la cual L es un grupo saliente adecuado tal como se definió anteriormente. La N-alquilación puede llevarse a cabo en un solvente aprótico tal como dicloroetano, N,N dimetil formamida o acetonitrilo y en la presencia de una base tal como por ejemplo, hidruro de sodio y de manera conveniente, a una temperatura dentro del intervalo de 0 a 40°C.

De manera alterna, los compuestos de fórmula (I) en donde —— es un doble enlace, R_3 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} y R_4 es hidrógeno, pueden prepararse por la oxidación de un compuesto de fórmula (Va) para obtener un compuesto de fórmula (VIa), que puede aislarse si se desea, seguido por la ciclización con un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido p-toluensulfónico, calentando a temperatura ambiente entre 20°-80°C.



(Va)



(VIa)

La oxidación puede llevarse a cabo utilizando la condición descrita anteriormente para convertir los compuestos de fórmula (V) a los compuestos de fórmula (VI).

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I). Así, por ejemplo y a manera de ilustración más que de limitación, los compuestos de fórmula (I), en donde — es un enlace doble, R_3 representa hidrógeno y R_4 es hidrógeno, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) en donde — es un enlace sencillo, R_3 representa hidroxi, R_8 tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno, con un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido p-toluensulfónico.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en donde — es un doble enlace y R_3 es hidrógeno, hidroxi, alquilo de C_{1-4} o R_3 junto con R_4 representa =O pueden prepararse mediante una reacción de un compuesto de fórmula (I) en donde — es un enlace sencillo, R_8 tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno y R_3 es hidrógeno, un grupo protegido con hidroxi, alquilo de C_{1-4} o R_3 junto con R_4 representa =O, con un agente bramante adecuado, seguido por el tratamiento con una base, tal como etóxido o metóxido de sodio y por la eliminación de cualquier grupo protector. Un agente bramante adecuado a ser utilizado en esta reacción es la N-bromosuccinimida.

Por ejemplo, en una modalidad adicional, los compuestos de fórmula (I) en donde R_8 es $(CH_2)rR_{10}$ en donde r es un entero de 1 a 4, pueden prepararse mediante la alquilación reductora de un compuesto de fórmula (I), en donde R_8 es hidrógeno, con un aldehído, $CH(O)(CH_2)_mR_{10}$ (VIIa), en donde m es un entero de 0 a 3. La N-alquilación reductora puede

llevarse a cabo en un solvente aprótico tal como dicloroetano o acetonitrilo en la presencia de un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

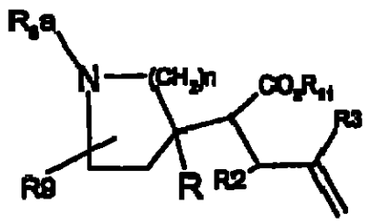
En una modalidad adicional, los compuestos de fórmula (I), en donde R_6 es $(CH_2)rR_{10}$ en donde r es 0 y R_{10} es cicloalquilo de C_{3-7}, pueden prepararse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula (I), en donde R_6 es hidrógeno, con un compuesto $L\text{-}R_{10}$ (IX a), en donde L es un grupo saliente tal como halógeno (por ejemplo, yodo, cloro o bromo).

La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente tal como NN-dimetilformamida o tetrahidrofurano.

Los ejemplos de solventes apróticos son NN-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano y lo similar.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en donde R_4 junto con R_3 representa $=CH_2$, pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_3 y R_4 son hidrógeno con formaldehído en la presencia de un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y una base tal como hidróxido de sodio.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante escisión oxidativa de un compuesto de alilo de fórmula (X), en donde R_{8a} y R_{11} tienen el significado definido en la fórmula (II).



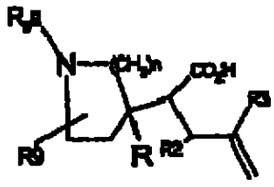
(X)

La oxidación se lleva a cabo de manera conveniente en la presencia de tetraóxido de osmio seguida por la reacción con peryodato de sodio. Los métodos alternos incluyen la ozonólisis utilizando ozono seguido por el tratamiento con un agente reductor adecuado tal como sulfuro de dimetilo o fosfito de trimetilo.

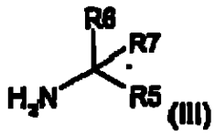
La reacción se lleva a cabo en un solvente tal como N,N dimetilformamida o tetrahidrofurano acuoso a una temperatura que varía de 0° a 25°C.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X), en donde R_{8a} y R_{11} tienen el significado definido en la fórmula (II), con una base fuerte tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio para obtener un ácido carboxílico de fórmula (XI), seguido por la reacción de un derivado activado del mismo con un compuesto de fórmula (III)

166



(XI)



(III)

seguido en donde es necesario por la eliminación de cualquier grupo protector de nitrógeno.

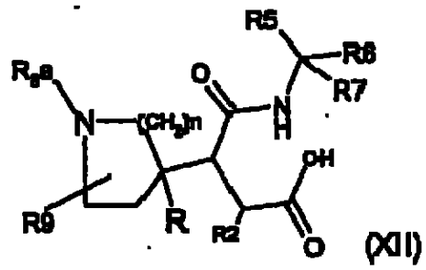
Los derivados activados adecuados del grupo carbonilo incluyen el haluro de acilo, anhídrido mezclado, éster activado tal como tioéster o el derivado formado entre el grupo del ácido carboxílico y un agente de acoplamiento tal como el utilizado en la química del péptido, por ejemplo, carbonil diimidazol, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'N'-tetrametiluronio o diciclohexilcarbodiimida.

La reacción se lleva a cabo de manera preferida en un solvente aprótico tal como un hidrocarbono, un halohidrocarbono tal como diclorometano o un éter tal como tetrahidrofurano, NN-dimetilformamida.

Los derivados activados del ácido carboxílico (XI) pueden prepararse por medios convencionales. Un derivado activado particular adecuado para utilizarse en esta reacción es el tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'N'-tetrametiluronio.

La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en un solvente tal como NN-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de (XII) por medios convencionales para



(XII)

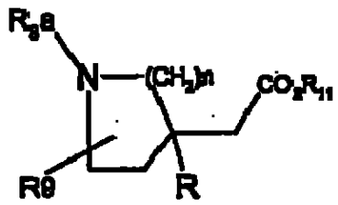
convertir los grupos carboxílicos en grupos salientes.

Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) en el cual L es un átomo de cloro puede prepararse tratando un compuesto de fórmula (XII) con cloruro de tionilo en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano y opcionalmente en la presencia de una base orgánica terciaria.

Los compuestos de fórmula (VIIA) pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (I) en donde R_8 es un grupo protector de nitrógeno, — es un enlace sencillo, R_4 es hidrógeno y R_3 es hidroxi con N_2SO_3 en la presencia de un ácido inorgánico (por ejemplo, cloruro de hidrógeno).

Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante la oxidación de un compuesto de fórmula (V). La oxidación puede llevarse a cabo utilizando agentes oxidantes convencionales conocidos en la técnica para convertir un grupo alilo en un grupo carboxilo, utilizando por ejemplo, dióxido de manganeso.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIII),

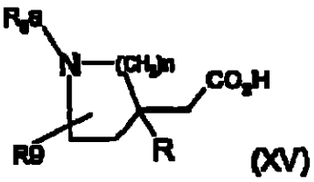


(XIII)

en donde R_{8a} y R11 tienen el significado definido en la fórmula (II) con un derivado de alilo $CH_2=C(R_3)HC(R_2)L$ (XIV) en donde L es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno (por ejemplo, yodo, bromo).

La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano en la presencia de una base tal como bis trimetilsililamida de litio a una temperatura que varía de -70 a -60°C.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante una reacción de un derivado activado de los compuestos de fórmula (XV), en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (II), con metanol o etanol.

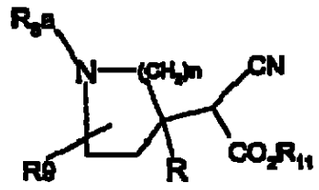


(XV)

Un derivado activado particular adecuado para utilizarse en esta reacción es el tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametiluronio.

169

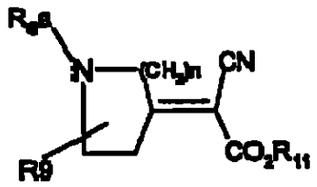
Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse de un derivado ciano (XVI),



(XVI)

en donde R_8a y R_{11} tienen el significado definido en la fórmula (II), mediante la reacción con un ácido, tal como por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente tal como ácido acético en la presencia de agua y calentando la mezcla de reacción hasta 150°C.

Los compuestos de (XVI) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII), en donde R_8a y R11 tienen el significado definido en la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (XVIII), en donde L es un halógeno adecuado (es decir, bromo).



(XVII)

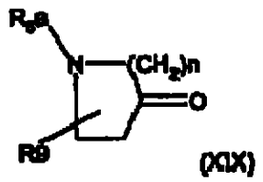


(XVIII)

La reacción tiene lugar de manera conveniente en un solvente aprótico tal como un hidrocarbono (por ejemplo, tolueno), éteres (por ejemplo,

tetrahidrofurano) y a una temperatura dentro del intervalo de 0-25°C, opcionalmente en la presencia de sales de cobre (I), tales como por ejemplo, yoduro de cobre.

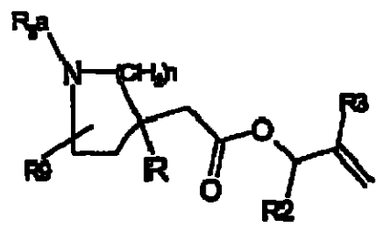
Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un derivado ciano (XX), en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno.



(XIX)

$CNCH_2CO_2R_{11}$ (XX)

En una modalidad adicional, los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse mediante una reacción de un compuesto de fórmula (XXI), en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno,



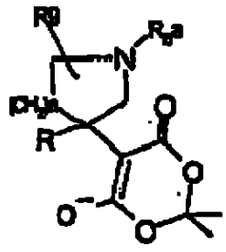
(XXI)

171

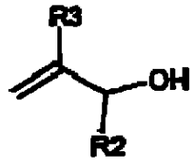
con una base tal como bis (trimetilsilil) amida de litio en la presencia de una cantidad catalítica de un complejo de Paladio (0) tal como tetracis (trifenilfosfina) paladio.

La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de -25° a 0°C.

Los compuesto s de fórmula (XXI) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXII), en donde R_{6a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno,



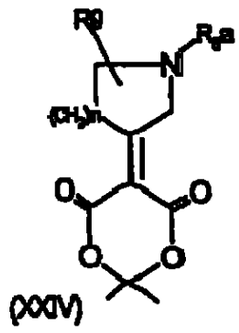
(XXII)



(XXIII)

con un alcohol de fórmula (XXIII). La reacción tiene lugar de manera conveniente en un solvente aprótico tal como un hidrocarbono (por ejemplo, tolueno), o N, N dimetilformamida por calentamiento. Los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIV) con un reactivo de Grignard de fórmula (XVIII).

172

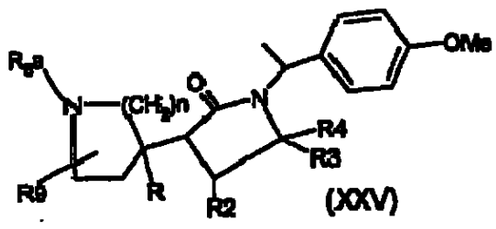


(XXIV)

La reacción tiene lugar de manera conveniente en un solvente aprótico tal como un hidrocarbono (por ejemplo, tolueno), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano) y a una temperatura en el intervalo de 0-25°C, opcionalmente en la presencia de sales de cobre (I) tales como por ejemplo, yoduro de cobre.

Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un ácido de Meldrums en un solvente tal como un alcohol (por ejemplo, metanol).

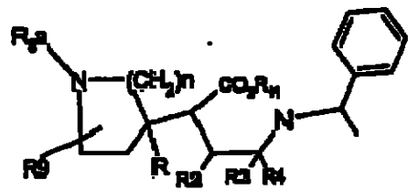
Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por la escisión de un compuesto de fórmula (XXV), en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno,



(XXV)

La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de nitrato de amonio y cerio en un solvente orgánico aprótico tal como acetonitrilo.

Los compuestos (XXV) pueden prepararse por la ciclización de un compuesto de fórmula (XXVI) en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno.



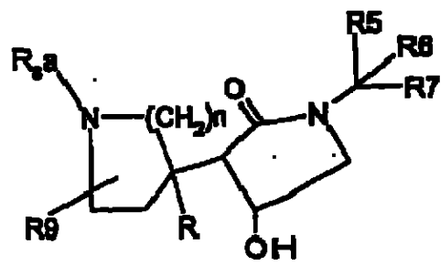
(XXVI)

La ciclización puede llevarse a cabo en un solvente tal como un alcohol (por ejemplo, metanol) y en la presencia de una base adecuada tal como metoxi sódico.

Los compuestos de fórmula (XXVI), en donde R4 es hidrógeno, pueden prepararse mediante N-alquilación reductiva de 1-(4-metoxifenil)etil amina (XXVII) y un compuesto de fórmula (II). La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente aprótico tal como dicloroetano o acetonitrilo y en la presencia de un agente reductor de metales adecuado, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

En una modalidad adicional, los compuestos de fórmula (I), en donde R_2, R_3 y R_4 son hidrógeno y — es un enlace doble, pueden prepararse de derivados de alcohol de fórmula (XXVIII), en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno, por medios

convencionales, para convertir un grupo hidroxi en un grupo haluro, seguido por su eliminación para formar el enlace doble correspondiente.

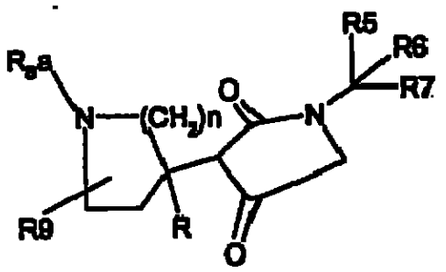


(XXVIII)

La reacción para convertir (XXVIII) a los haluros puede llevarse a cabo utilizando por ejemplo los haluros de los elementos no metálicos tales como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo.

Estas reacciones pueden llevarse a cabo en un solvente aprótico tal como cloruro de metileno y a una temperatura que varía de -5°C a 30°C.

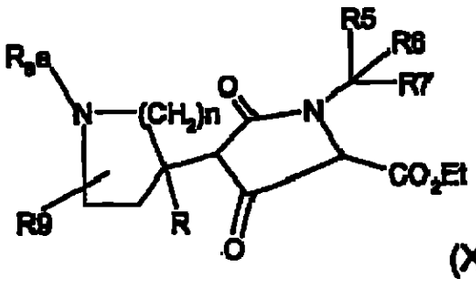
Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden prepararse mediante la reducción de un derivado ceto (XXIX), en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno,



(XXIX)

utilizando el método conocido en la técnica para reducir un grupo ceto a un grupo hidroxi, utilizando así, por ejemplo, un agente reductor de borohidruro tal como borohidruro de sodio, ciano borohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente tal como alcanol, por ejemplo, en isopropanol acuoso.

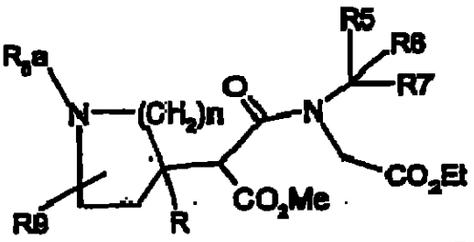
Los compuestos de fórmula (XXIX) pueden prepararse mediante la descarboxilación de un compuesto de fórmula (XXX)



(XXX)

La descarboxilación puede ocurrir en la presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico acuoso a una temperatura que varía de 58 a 106°C.

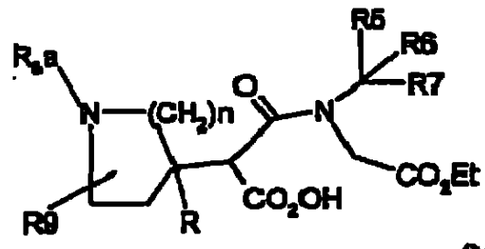
Los compuestos de fórmula (XXX) pueden prepararse mediante ciclización de un compuesto de fórmula (XXXI), en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno.



(XXXI)

La ciclización se lleva a cabo en la presencia de una base de metal de alcoxi, por ejemplo, etoxi sódico, en un solvente prótico tal como alcohol (por ejemplo, etanol), a una temperatura que varía de 0°C a 5°C.

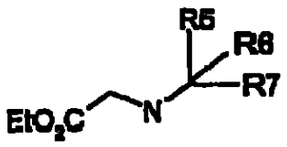
Los compuestos de fórmula (XXXI) pueden prepararse de la esterificación de un ácido de fórmula (XXXII)



(XXXII)

utilizando el método convencional para convertir un ácido al éster metílico, tal como por ejemplo, por la reacción con sulfato de dimetilo en la presencia de una base orgánica tal como carbonato de potasio. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente aprótico tal como NN-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (XXXII) pueden prepararse mediante la reacción de de un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (XXXIII)



(XXXIII)

La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en un solvente aprótico tal como NN dimetilformamida calentando a 55°-58°C.

Las amines (III) y los enantiómeros de las mismas (III) y los compuestos de fórmulas (XIX), (XX), (XXVII) y (XXXIII) son compuestos comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos análogos a aquéllos utilizados para los compuestos conocidos.

Se apreciará por aquellos con experiencia en la técnica que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante algunos de los procedimientos anteriores. Las técnicas de protección y desprotección estándar, tales como aquéllas descritas en Greene T. W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981), pueden utilizarse. Así, por ejemplo, cuando R_{8a} es un grupo protector de nitrógeno, los ejemplos de los grupos adecuados incluyen alcoxicarbonilo, por ejemplo, t- butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, arilsulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo o 2-trimetilsililetoximetilo. Los grupos de ácido carboxílico pueden protegerse como ésteres. Los ejemplos de reactivos protectores de hidroxi adecuados incluyen anhídrido acético, anhídrido benzoico o un cloruro de trialquilsililo. Los grupos aldehído o cetona pueden protegerse como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de tales grupos se logra utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos protectores tales como t-butiloxicarbonilo pueden eliminarse utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un solvente adecuado tal como diclorometano, éter dietílico, isopropanol o mezclas de los mismos.

Cuando un enantiómero específico o un compuesto de fórmula general (I) se requiere, éste puede obtenerse por ejemplo, mediante la resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I), utilizando métodos convencionales.

Así, por ejemplo, los enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse de la mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) utilizando un procedimiento de HPLC quiral.

De manera alterna, los enantiómeros de un compuesto de fórmula general (I) pueden sintetizarse de los intermediarios ópticamente activos apropiados, utilizando cualquiera de los procedimientos generales descritos en la presente.

Así, en una modalidad de la invención, los enantiómeros del compuesto de fórmula (I) puede prepararse por la reacción de una amina quiral (III) utilizando cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para preparar los compuestos de fórmula (I) a partir de la amina (III).

La amina quiral (III) puede prepararse de la amina racémica correspondiente (III) utilizando cualesquier procedimientos convencionales, tales como formación de sales con un ácido ópticamente activo adecuado, tal como por ejemplo, ácido di-p-toluoil-D-tartárico, ácido di-p-toluoil-L-tartárico o utilizando un procedimiento de HPLC quiral.

En una modalidad adicional, los enantiómeros del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse por la reacción de una amina quiral (XXVII)

utilizando cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para preparar los compuestos de fórmula (I) a partir de la amina (XXVII).

En donde se desee aislar un compuesto de fórmula (I) como un sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable, esto puede lograrse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la forma de una base libre con una cantidad apropiada de un ácido adecuado y en un solvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o metanol), un éster (por ejemplo, acetato de etilo) o un éter (por ejemplo, éter dietílico, éter ter-butilmetílico o tetrahidrofurano).

Datos biológicos

La afinidad del compuesto de la invención por el receptor de la NK_1 se determinó utilizando el método de afinidad de unión al receptor de la NK_1 (ensayo de proximidad de Centelleo (SPA)) medido in vitro por la capacidad de los compuestos de desplazar la [^{125}I]Tyr8-Sustancia P (SP) de los receptores de la NK_1 humanos recombinantes expresados en las membranas de células de Ovario de Hámster Chino (CHO). Los valores de afinidad se expresan como el logaritmo negativo de la constante de inhibición de los ligandos del desplazados. Los valores de pKi obtenidos como el promedio de al menos dos determinaciones con los compuestos representativos de la invención están en el intervalo de 8.6 a 6.6. Particularmente, los valores de pKi obtenidos como el promedio de al menos

dos determinaciones con los Ejemplos No. 1, 3, 5, 6, 11, 14, 15 y 16 están dentro del intervalo de 8.65 a 8.07.

La afinidad de los compuestos preferidos de la invención para el receptor de la NK_1 también se determinó utilizando el método de afinidad de unión al receptor de la NK_1 medido in vitro por la capacidad de los compuestos de desplazar la [^{3}H]-sustancia P (SP) de los receptores de la NK_1 humanos recombinantes expresados en las membranas de células de Ovario de Hámster Chino (CHO). Los valores de afinidad se expresan como el algoritmo negativo de la constante de inhibición de los ligandos del desplazador (pKi). Los valores de pKi obtenidos como el promedio de al menos dos determinaciones con los compuestos representativos de la invención están dentro del intervalo de 9.32 a 8.72.

El antagonismo de los compuestos de la invención hacia los receptores humanos se determinó en un ensayo funcional utilizando tecnología FLIPR que mide su efecto para inhibir el incremento del calcio intracelular mediante SP en las células Humanas-NK_1-CHO y U2OS humanas transducidas con virus BacMan de NK_1. La potencia del antagonista se expresó como fpKi o pKb. Los valores de fpKi obtenidos como el promedio de las dos últimas determinaciones con los compuestos representativos de la invención están dentro del intervalo de 7.83 a 5.01. Particularmente, los valores de fpKi obtenidos como el promedio de al menos dos determinaciones con los Ejemplos No. 1, 3, 5, 6, 11, 14, 15 y 16 están dentro del intervalo de 7.83 a 5.79 con valores de pKb dentro del intervalo de 8.65 a 6.

La afinidad de los compuestos de la invención para el transportador de la serotonina se determinó utilizando el método de afinidad de unión hSERT y midiendo in vitro la capacidad de los compuestos para desplazar la [^{3}H]-citalopron del transportador de la serotonina recombinante humana expresada en membranas celulares LLCPK de Riñón Epitelial Porcino. Los valores de afinidad se expresaron como el logaritmo negativo de la constante de inhibición de los ligandos del desplazador (pKi). Los valores de pKi obtenidos como el promedio de al menos dos determinaciones con los compuestos representativos de la invención, están dentro del intervalo de 9.4 a 6.5. Particularmente, los valores de pKi obtenidos como el promedio de al menos dos determinaciones con los Ejemplos No. 1, 3, 5, 6, 11, 14, 15 y 16 están dentro del intervalo de 8.90 a 8.04.

La potencia de los compuestos de la invención para inhibir la captación de 5-HT a través del transportador de la serotonina se determinó utilizando el método de captación de la hSERT y midiendo in vitro la capacidad de los compuestos para desplazar la captación de [^{3}H]-5-HT del transportador de serotonina humana recombinante expresado en células LLCPK de Riñón Porcino. Los valores de potencia se expresan como el logaritmo negativo de la constante de inhibición de los ligandos del desplazador que causan la inhibición del 50% de la respuesta máxima de la 5-HT (pCI_{50}). Los valores de pCI_{50} obtenidos como el promedio de al menos dos determinaciones con los compuestos representativos de la invención están dentro del intervalo de 7.6 a 5.7.

182

Ejemplos de farmacia

Tabletas

Las tabletas pueden prepararse mediante el método normal tal como compresión directa o granulación en húmedo.

Las tabletas pueden estar recubiertas con una película con un material que forma una película adecuado tal como por ejemplo Opadry, utilizando una técnica estándar.

Ejemplo A

Tableta (Compresión directa)/Cápsulas

Ingrediente Activo	20.0 mg
Fosfato Dibásico de Calcio	123.253 mg
Crospovidona	4.5mg
Estearato de Magnesio	1.5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0.75 mg

El ingrediente activo se combina con los otros excipientes. La combinación se utiliza para llenar cápsulas de gelatina o se comprimen par formar tabletas utilizando punzones apropiados. Las tabletas pueden recubrirse utilizando técnicas y recubrimientos adecuados.

183

Ejemplo B

Tabletas/Cápsulas (Granulación en Húmedo)

Ingrediente Activo	20.0 mg
PVP	3 mg
Avicel	120.25 mg
Crospovidona	4.5 mg
Estearato de Magnesio	1.5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0.75 mg

El ingrediente activo y los excipientes intragranulares (PVP, Avicel, Crospovidona) se mezclan a una alta agitación principal (impulsor) durante unos cuantos minutos. La mezcla resultante se humedece, agregando el aglutinante líquido (agua) rociándolo en el polvo mientras ambos agitadores, el impulsor y el cortador, están trabajando a baja velocidad. Las partículas se dejan crecer como resultado de la energía mecánica proporcionada (ambos agitadores trabajando a alta velocidad) y se secan por las paredes de la cámara del granulador que se calientas. Los gránulos así obtenidos se tamizan y los otros excipientes extragranulares (Estearato de Magnesio, Dióxido de Silicio Coloidal) se agregan y a continuación se mezclan. La mezcla resultante se comprime para obtener tabletas o se encapsula para obtener cápsulas.

Ejemplo C

Tabletas/Cápsulas (Granulación en Seco)

Ingrediente Activo	20.0 mg
PVP	2 mg
Avicel	121 mg
Crospovidona XL	4.5 mg
Estearato de Magnesio	1.5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1 mg

El Ingrediente Activo y los excipientes intragranulares (PVP, Avicel, Crospovidona) se mezclan y la mezcla se compacta mediante compresión con punzones de cara plana o pasándola a través de dos rodillos rasurados que giran uno hacia el otro, con el fin de obtener "balas". Los otros excipientes extragranulares (Estearato de Magnesio, Dióxido de Silicio Coloidal) se agregan y a continuación se mezclan. La mezcla resultante se comprime para obtener tabletas o se encapsula para obtener cápsulas.

Ejemplo D

Infusión

Ingrediente Activo	2-50 mg/m
Solución de Amortiguador	qs a 100 ml

pH 4.5 adecuada para infusión

(por ejemplo, cloruro de sodio en NaCl al 0.9% o dextrosa al 5%)

La formulación puede envasarse en viales de plástico o en una bolsa de plástico.

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

Los puntos de fusión (map.) se determinaron en un aparato map. Buchan y están sin corregir y t.a se refiere a temperatura ambiente. Los espectros infrarrojos (IR) se midieron en soluciones de cloroformo o nujol en un instrumento FT-IR.

Los espectros de Resonancia Magnética con Protón (RMN) se registraron en instrumentos Varian a 300, 400 ó 500 MHz, en un instrumento Bruker a 300 MHz, los desplazamientos químicos se reportan en ppm (δ) utilizando la línea del solvente residual como el estándar interno. Los patrones de separación se designan como s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; a, amplio. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que varía de 25 a 90°C; cuando se detectó más de un confórmero, los desplazamientos químicos para el más abundante se reportan.

Los espectros de masa (MS) se tomaron en un Espectrómetro de Masas de cuadrupolo triple 4 II (Micromass UK) o en un Espectrómetro de Masas Agilent MSD 1100, que opera en un modo de ionización ES (+) y ES (-) o en un Espectrómetro de Masas Agilent LC/MSD 1100, que opera en un modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento para HPLC Agilent Serie 1100 Serie, HPLC (LC/MS-ES/+): se refiere a los análisis

realizados en un Supelcosil ABZ +Plus (33x4.6 mm, 3 μm) (fase móvil; 100% [agua +0.1% de HCO_2H] durante 1 minuto, a continuación de 100% [agua +0.1% HCO_2H] a 5% [agua + 0.1% de HCO_2H] y 95% [CH3CN] en 5 minutos, finalmente bajo estas condiciones durante 2 minutos; T=40°C; flujo = 1 mL/minuto;

HPLC (LC/MS-ES/-): se refiere a los análisis realizados en un Supelcosil ABZ +Plus (33x4.6 mm, 3 μm) (fase móvil: 100% [agua +0.05% NH_3] durante 1 minuto, a continuación de 100% [agua +0.05% NH_3 a 5% [agua +0.05% NH_3] y 95% [CH_3CN] en 5 minutos, finalmente bajo estas condiciones .durante 2 minutos; T=40°C; flujo = 1 mL/minuto]. En los espectros de masas, sólo un pico en el cúmulo del ion molecular se reporta.

El patrón de la difracción del polvo de rayos X de una forma cristalina del compuesto de la invención se obtuvo cargando la muestra en el difractómetro (difractómetro de rayos X Siemens D5005 equipado con goniómetro q/q, contador de centelleo y monocromador de grafito. El difractómetro de ajustó con los parámetros instrumentales dados a continuación:

<u>Parámetros Instrumentales</u>

Radiación Monocromática: Cu-1.54056/1.54439

Intervalo 2θ: 2°-45° 2θ

Generador de voltaje/corriente: 40kV/50mA

Tamaño del Paso: 0.02° 2θ

Tiempo por paso: 2 segundos-1

Rotación: encendida

Divergencia/Ranura antidispersión: variable

Sujetador de la muestra: cavidad redonda o placa de fondo bajo.

El espectro obtenido se analizó utilizando el programa de evaluación de los datos EVA 7.0.

Las rotaciones ópticas se determinaron a 20°C con un instrumento Jasco DIP360 (l=10 cm, volumen de la celda = 1 mL, λ = 589 nm). La cromatografía instantánea sobre gel se sílice se llevó a cabo sobre gel de sílice de 230-400 mallas suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania o sobre cartuchos preempacados Mega Be-Si Varian o sobre cartuchos de sílice preempacados Biotage.

T.l.c se refiere a cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice de 0.25 mm (60F-254 Merck) y visualizadas con luz UV. Para separaciones de fase realizadas utilizando dispositivos de microfiltración: cartucho de separación de fase con frita de polipropileno por medios Whatman o SCX: cartuchos SCX (carga 0.75 mmol/g) por Varian.

Las soluciones se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.

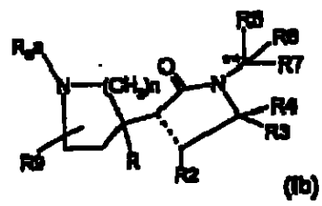
El cloruro de metileno se redestiló sobre hidruro de calcio y el tetrahidrofurano se redestiló sobre sodio.

Las siguientes abreviaturas se utilizaron en el texto: AcOEt = acetato de etilo, ciclohexano, CH = ciclohexano, DCE = dicloroetano, DCM = cloruro de metileno, DIPEA = N, N- diisopropiletilamina, DMF = N,N'-

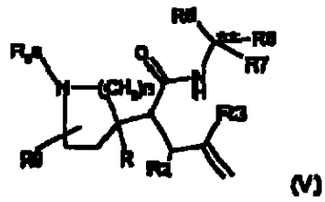
dimetilformamida, Et_2O = éter dietílico, EtOH = etanol, MeOH = metanol, TEA = trietilamina, THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético, CH_3CN= acetonitrilo, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'N'-tetrametiluronio, std= saturado.

Enantiómero 1 o enantiómero 2 significa un compuesto de la invención o un intermediario del mismo como un solo intermediario cuya configuración no se determinó.

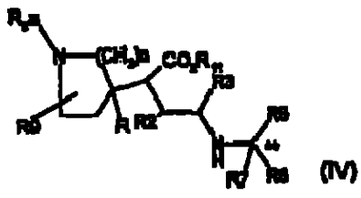
Enantiómero de Cadena 1 o enantiómero de cadena 2 se refiere a un compuesto de la invención o un intermediario del mismo (es decir, (Ib, (IV), (V) o (VI)) en donde R_6 y R_7 no son el mismo grupo, que tienen una sola configuración indeterminada en el átomo de carbono mostrado como ** en la fórmula (Ib), (IV), (V) o (VI).



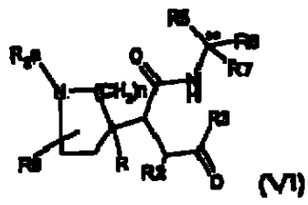
(Ib)



(V)

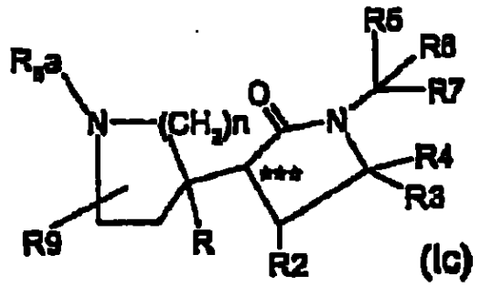


(IV)



(VI)

Diastereoisómero 1 o **diastereoisómero 2** se refiere a un compuesto de la invención o un intermediario de mismo que tiene al menos dos centros estereogénicos y en donde ---- es un enlace sencillo, que tiene una sola configuración, pero indeterminada, en el átomo de carbono mostrado como *** en la fórmula (Ic)



(Ic)

INTERMEDIARIO 1

[1-(3,5-Diclorofenil)etil]amina

Una solución de 3,5-diclorobenzaldehído (54.3 g) en THF seco (300 mL), se agregó gota a gota a bis(trimetilsilil)-amida de litio (solución 1M en THF - 340 mL) a - 30°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla anaranjada resultante se calentó a -5°C bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno en 1 hora, a continuación se enfrió a -60°C y se le agregó metillitio (solución 1.6M en Et_2O - 290 mL), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción < -55°C.

La mezcla de reacción violeta oscura resultante se agitó durante 1 hora a -60°C bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación se extinguió

cuidadosamente a -60°C con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N (20 mL), seguido por una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a pH = 2. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, y el residuo acuoso se lavó con 1:1 de CH/Et_2O (500 mL). La fase acuosa separada se hizo básica a continuación (pH = 14) a 0°C con gránulos de NaOH. La fase acuosa básica se extrajo con Et_2O (4 x 400 mL), las capas orgánicas recolectadas se secaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (60 g) como un aceite amarillo.

T. l. c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.5 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.25-7.15 (m, 3H); 4.05 (c, 1H), 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 190 $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 2 E INTERMEDIARIO 3

[1-(3,5-Diclorofenil)etil]amina (Enantiómero 1) y [1-(3,5-Diclorofenil)etil]amina (Enantiómero 2)

Una solución de ácido (S)-metoxifenilacético (23 g) en acetona (140 mL), se agregó a una solución del intermediario 1 (25 g) en acetona (140 mL). La suspensión espesa se calentó a 56°C durante 1 hora, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo sólido se lavó con acetona (200 mL). El sólido (47 g) se trituró en acetona (500 mL) mediante calentamiento a reflujo durante 1 hora, enfriando a temperatura ambiente y agitando durante la noche. La suspensión se filtró y

el residuo sólido (29 g) se lavó con acetona (500 mL) y se trituró tres veces como se describió anteriormente para proporcionar la sal del ácido (S)-metoxifenilacético de la [1-(3,5-dicloro-fenil)-etil]amina (16.6 g). El sólido se agitó en una mezcla de la solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (200 mL) y DCM (200 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 mL), se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto intermediario 2 (8.2 g) como un aceite incoloro.

Se realizó el mismo procedimiento en un lote distinto del intermediario 1 (7.5 g), para obtener el compuesto del título intermediario 2 (1.6 g); los licores madre de la precipitación se evaporaron *in vacuo* para proporcionar un residuo (9.5 g), el cual se trató con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 mL), y se extrajo con DCM (50 mL). El aceite incoloro así obtenido (5 g), se trato con ácido (R)-metoxifenilacético (4.3 g) en acetona como se describió anteriormente (una precipitación y dos trituraciones), para proporcionar la sal del ácido (R)-metoxifenilacético de la [1-(3,5-dicloro-fenil)-etil]amina (3.26 g). El sólido se agitó en una mezcla de la solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 mL) y DCM (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto intermediario 3 (1.6 g) como un aceite incoloro.

192

INTERMEDIARIO 2: (Enantiómero 1)

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.25-7.15 (m, 3H); 4.05 (c, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 190 $[M+H]^+$.

HPLC (columna: Chiral-AGP 15 cm x 2 mm, 5 µm; volumen de inyección = 1 µL; fase móvil: amortiguador de fosfato de amonio 100 mM pH = 4.4/MeOH isocrático 99/1% volumen/volumen; velocidad de flujo = 0.13 mL/minuto; detección: λ = 210 nm): tiempo de retención = 5.4 minutos; pureza (a/a %) >98%.

INTERMEDIARIO 3: (Enantiómero 2)

RMN ($CDCl_3$): (ppm) 7.25-7.15 (m, 3H); 4.05 (c, 1H); 1.35 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 190 $[M+H]^+$.

HPLC (columna: Chiral-AGP 15 cm x 2 mm, 5 µm; volumen de inyección= 1 µL; fase móvil: amortiguador de fosfato de amonio 100 mM pH = 4.4/MeOH isocrático 99/1% volumen/volumen; velocidad de flujo = 0.13 mL/minuto; detección: λ = 210 nm): tiempo de retención = 6.2 minutos; pureza (a/a %) >99%.

193

INTERMEDIARIO 4

[1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]amina

Una solución de 3-cloro-naftalencarbaldehído (1.93 g) en THF seco (12 mL), se agregó gota a gota a bis(trimetilsilil)-amida de litio (solución 1M 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 hora, a continuación se enfrió a -60°C y se agregó metillitio (solución 1.6M en Et_2O - 11 mL), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción < -55°C.

La mezcla de reacción violeta oscura resultante se agitó durante 40 minutos a -50°C bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación se extinguió cuidadosamente a -50°C con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N (30 mL) hasta pH = 2. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo acuoso se lavó con 1:1 de CH/Et_2O (50 mL). La fase acuosa separada se hizo básica a continuación (pH = 14) a 0°C con gránulos de NaOH. Esta fase acuosa básica se extrajo con Et_2O (3 x 60 mL), las capas orgánicas recolectadas se secaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (1.12 g) como un aceite amarillo.

T. l. c.: AcOE/MeOH 8:2, Rf = 0.25 (detección con ninhidrina).

RMN (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 (c, 1H); 1.35 (d, 3H).

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

194

INTERMEDIARIO 5 E INTERMEDIARIO 6

[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]amina y [(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]amina

A una solución del intermediario 4 (1.12 g) en acetona (10 mL), se le agregó una solución de ácido (S)-metoxifenilacético (0.9 g) en acetona (10 mL). La solución espesa se calentó a 56°C durante 40 minutos, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo sólido se lavó con acetona (10 mL). El sólido se trituró (0.87 g) en acetona (10 mL) calentando a reflujo durante 1 hora, enfriando a temperatura ambiente y se agitó 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 como se describió anteriormente para proporcionar la sal del ácido (S)-metoxifenilacético de la [(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]amina (0.45 g). El sólido se agitó en una mezcla de la solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto intermediario 5 (0.25 g) como un aceite incoloro.

Los licores madre de la precipitación y la primera trituración se recolectaron, se concentraron *in vacuo*, se trataron con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (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) como se describió anteriormente

(una precipitación y dos trituraciones), para proporcionar la sal del ácido (R)-metoxifenilacético de la [(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]amina (0.43 g). Una porción de este sólido (200 mg) se agitó en una mezcla de la solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y DCM (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto intermediario 6 (0.100 g) como un aceite incoloro.

INTERMEDIARIO 5

RMN (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 (c, 1H); 1.35 (d, 3H).

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

Condiciones analíticas SFC (Gilson): columna: Chiralcel OD 25 x 4.6 mm; fase móvil: CO_2/Etanol + 0.1% de Isopropanol 92/8 volumen/volumen; velocidad de flujo = 2.5 mL/minuto; P = 180 baras; T = 35°C; detección: λ = 225 nm): tiempo de retención = 13.8 minutos; pureza (a/a %) >99%.

INTERMEDIARIO 6

RMN (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 (c, 1H); 1.35 (d, 3H).

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

Condiciones analíticas SFC (Gilson): columna: Chiralcel OD 25 x 4.6 mm; fase móvil: CO_2/Etanol + 0.1% de Isopropanol 92/8 volumen/volumen; velocidad de flujo = 2.5 mL/minuto; P = 180 baras; T = 35°C; detección: λ = 225 nm): tiempo de retención = 12.4 minutos; pureza (a/a %) >99%.

INTERMEDIARIO 7

1-(3-Cloro-1-naftalenil)metanamina

El 3-cloro-1-naftalencarbaldehído (2 g) disuelto en THF seco (12 mL), se agregó gota a gota a la bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (11.5 mL) previamente enfriada a -40°C. La mezcla amarilla resultante se agitó de -40°C a -20°C durante 1.5 horas; a continuación se enfrió a -50°C y se agregó hidruro de litio aluminio 1M en Et_2O (10.6 mL); la mezcla se agitó a -40°C durante 2 horas, a continuación se extinguió con HCl 2N (10 mL) y se dejó hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de HCl 2N adicional (20 mL), y se extrajo con CH/Et_2O 1/1 (50 mL). La fase acuosa ácida se volvió básica a 0°C con gránulos de NaOH hasta pH = 14, a continuación se extrajo con éter dietílico (2 x 150 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (1.78 g) como un sólido blanco.

T. l. c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.43 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 175 $[M-NH_2]^+$.

197

INTERMEDIARIO 8

4-(Aminometil)-2-naftalencarbonitrilo

El 4-(hidroximetil)-2-naftalencarbonitrilo (200 mg) se disolvió bajo una atmósfera inerte, en un matraz de 3 cuellos equipado con un condensador de reflujo, con una mezcla de solventes de DMF (4 mL) y CCl_4 (1 mL). Se agregaron PPh_3 y NaN_3 en secuencia y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas (desaparición de la materia prima). Se agregó H_2O (5 mL), seguida por AcOEt (20mL); las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL). El producto crudo obtenido después de la evaporación de los solventes se disolvió en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de tratarse mediante la dilución con AcOEt (100 mL) y lavando con H_2O (15 mL); y a continuación con salmuera (15 mL). El producto crudo obtenido después de la evaporación de los solventes se purificó mediante cromatografía instantánea (de DCM a DCM/MeOH 95/5), proporcionando 0.138 g del compuesto deseado como un aceite amarillo pálido.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.14 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.69-7.60 (m, 2H); 7.66 (s, 1H); 4.36 (s, 2H).

198

INTERMEDIARIO 9

4-(Bromometil)-2-naftalencarbonitrilo

A una solución de 4-(hidroximetil)-2-naftalencarbonitrilo (200 mg) en DCE seco (5 mL), se agregaron CBr_4 (542.8 mg) y $(Ph)_3P$, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y a continuación se extinguió con 40 mL de agua. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 8:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (216 mg) como una espuma blanca.

MS (ES/+): m/z = 247 $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 10 Y 11

4-Bromo-7-fluoro-2-naftalencarboxilato de metilo y 4-bromo-6-fluoro-2-naftalencarboxilato de metilo

El nitrito de isoamilo (3.56 mL) disuelto en dimetoxietano (18 mL) y una solución de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (4.11 g) en dimetoxietano (18 mL), se agregaron en corrientes separadas a velocidad coincidente durante 90 minutos a una solución a reflujo del éster metílico del ácido 3-bromo-cumálico (3 g) en dimetoxietano (25 mL) y una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético (21 mg). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo

durante 1 hora adicional al final de las adiciones. A continuación, la temperatura se disminuyó a 50°C y se agregó tolueno (40 mL). La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con NaOH acuoso 0.5 M (20 mL), metabisulfito de sodio acuoso al 5% (20 mL), agua (20 mL), HCl acuoso 2M (20 mL) y finalmente agua (20 mL).

El solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante Cromatografía Instantánea Biotage, eluyendo con CH:AcOEt = 95:5 para proporcionar el compuesto del título 10 (625 mg) y el compuesto del título 11 (547 mg) como aceites amarillos.

INTERMEDIARIO 10

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.67.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.48 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.27 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.46 (td, 1H); 3.96 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 11

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.60.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.53 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.94 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.34 (td, 1H); 3.96 (s, 3H).

200

INTERMEDIARIO 12

Acido 4-bromo-7-fluoro-2-naftalencarboxílico

El intermediario 10 (970 mg) se disolvió en THF (20 mL) y agua (10 mL), y a continuación se le agregó $LiOH \cdot H_2O$ (577 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó una solución de HCl acuoso 2M. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (850 mg) como un sólido amarillo.

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 13.4 (s amplio, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.07 (dd, 1H); 7.71 (td, 1H).

INTERMEDIARIO 13

Acido 4-bromo-6-fluoro-2-naftalencarboxílico

El intermediario 11 (3.89 g) se disolvió en THF (60 mL) y agua (30 mL), y a continuación se le agregó $LiOH \cdot H_2O$ (2.32 g). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó una solución de HCl acuoso 2M. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (3.4 g) como un sólido amarillo.

201

HPLC (LC/MS -ES /-): t_R = 4.00 minutos

MS (ES/-): m/z = 267 $[M-H]^-$.

INTERMEDIARIO 14

4-Bromo-7-fluoro-N-hidroxi-2-naftalencarboxamida

El intermediario 12 (850 mg) se disolvió en DMF (3 mL) y a continuación se le agregaron TBTU (1.32 g) y DIPEA (1.9 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (286 mg); después de agitar durante 2 horas, se le agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó a continuación con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó y se evaporó *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, el cual se trituró con pentano para proporcionar el compuesto del título (360 mg) como un sólido blanquecino.

MS (ES/+): m/z = 284 $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 15

4-Bromo-7-fluoro-2-naftalencarbonitrilo

El intermediario 14 (360 mg) se suspendió en fluorobenceno (11 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se le goteó tribromuro de fósforo (358 µL) en la mezcla durante 5 minutos. La suspensión

se sometió a reflujo a 80ºC durante 18 horas; a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Los extractos orgánicos se recolectaron, se secaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea biotage, eluyendo con CH:AcOEt = 98:2 para proporcionar el compuesto del título (200 mg) como un sólido marrón pálido.

RMN (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).

INTERMEDIARIO 16

4-Bromo-6-fluoro-2-naftalencarbonitrilo

Una solución del intermediario 13 (3.2 g), TBTU (4.58 g) y DIPEA (3.19 mL) en DMF anhidro (50 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano (5.02 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$, con una solución acuosa de HCl 2M, y a continuación la capa orgánica se secó, se concentró *in vacuo* para obtener un compuesto intermediario (3.15 g), el cual se disolvió en cloruro de tionilo (45 mL) y se sometió a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A

continuación, el solvente se eliminó *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (1.66 g).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.18 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.43 (td, 1H).

INTERMEDIARIO 17

4-Etenil-7-fluoro-2-naftalencarbonitrilo

Una solución del intermediario 15 (25 mg), TETRACIS(trifenilfosfin)paladio (0) (5 mg), tributil(etenil)estanano (32 µL) y un cristal de hidroquinona en tolueno seco (1 mL), se calentó a 110ºC durante 4 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y AcOEt; la fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de KF al 10%, se secó y se evaporó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo. Se purificó a continuación mediante cromatografía instantánea eluyendo con CH:AcOEt = 9:1, para proporcionar el compuesto del título (14 mg) como un sólido amarillo.

RMN (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).

INTERMEDIARI 18

4-Etenil-6-fluoro-2-naftalencarbonitrilo

Una solución del intermediario 16 (1.66 g), TETRACIS(trifenilfosfin)paladio (0) (485 mg), tributil(etenil)estanano (2.34 mL) y un cristal de hidroquinona en tolueno seco (50 mL) se calentó a 110°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y AcOEt; la fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de KF al 10%, se secó y se evaporó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo. Se purificó a continuación mediante cromatografía instantánea eluyendo con CH:AcOEt = 95:5 a 9:1, para proporcionar el compuesto del título (1.21 g) como un sólido amarillo.

T. l. c.: CH/AcOEt 95:5, Rf = 0.39.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.13 (s, 1H); 7.91 (dd, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.38 (td, 1H); 7.25 (dd, 1H); 5.83 (d, 1H); 5.61 (d, 1H).

INTERMEDIARIO 19

7-Fluoro-4-formil-2-naftalencarbonitrilo

El intermediario 17 (14 mg) se disolvió en THF (1.5 mL) y agua (0.3 mL); solución acuosa de tetraóxido de osmio al 4% (22 µL) y se le agregó peryodato de sodio (30 mg), y la solución se agitó vigorosamente a

temperatura ambiente y a una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. A continuación se le agregó una solución al 5% de metabisulfito de sodio en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; la fase orgánica se extrajo con AcOEt, se secó y se evaporó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (14 mg) como un sólido amarillo pálido.

RMN (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).

INTERMEDIARIO 20

6-Fluoro-4-formil-2-naftalencarbonitrilo

El intermediario 18 (100 mg) se disolvió en THF (3 mL) y agua (1 mL); se le agregó solución acuosa de tetraóxido de osmio al 4% (310 µL) y peryodato de sodio (217 mg), y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y a una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. A continuación se le agregó una solución al 5% de metabisulfito de sodio en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; la fase orgánica se extrajo con AcOEt, se secó y se evaporó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (99 mg) como un sólido amarillo pálido.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 10.31 (s, 1H); 9.00 (dd, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.50 (td, 1H).

INTERMEDIARIO 21

4-(Bromometil)-7-fluoro-2-naftalencarbonitrilo

El intermediario 19 (540 mg) se disolvió en MeOH (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución se enfrió a 0°C y se le agregó $NaBH_4$ (102 mg) en porciones. Después de 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la solución se agitó durante 1/2 hora. A continuación se le adicionó AcOEt y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea con CH:AcOEt = 9:1 para proporcionar un compuesto intermediario {MS (ES/+): m/z = 202 $[M+H]^+$} (383 mg) como un sólido blanco.

Una porción de este compuesto (200 mg) se suspendió en DCE (10 mL) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno; a continuación se le agregó trifenilfosfina (524 mg) y tetrabromuro de carbono (498 mg), y la solución se agitó bajo estas condiciones durante 2 horas. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con CH:AcOEt = 99:1 a 9:1, para proporcionar el compuesto del título (130 mg) como un sólido blanco.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.2 (dd, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.53 (td, 1H); 4.86 (s, 2H).

INTERMEDIARIO 22

4-(Bromometil)-6-fluoro-2-naftalencarbonitrilo

El intermediario 20 (8300 mg) se disolvió en MeOH (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución se enfrió a 0°C y se le agregó $NaBH_4$ (158 mg) en porciones. Después de 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la solución se agitó durante 1/2 hora. A continuación se adicionó AcOEt y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea con CH:AcOEt = 9:1 para proporcionar un compuesto intermediario {MS (ES/+): m/z = 202 $[M+H]^+$} (383 mg) como un sólido blanco.

Una porción de este compuesto (180 mg) se suspendió en DCE a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno; a continuación se agregaron trifenilfosfina (473 mg) y tetrabromuro de carbono (450 mg), y la solución se agitó bajo estas condiciones durante 2 horas. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con CH:AcOEt = 99:1 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (124 mg) como un sólido blanco.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.2 (s, 1H); 7.96 (dd, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.43 (td, 1H); 4.83 (s, 2H).

INTERMEDIARIO 23

Ester ter-butílico del ácido 4-(1-ciano-1-etoxicarbonil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico

Se agregaron cianoacetato de etilo (13.9 mL), acetato de amonio (4.64 g) y ácido acético (6.9 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (20 g) en tolueno anhidro (200 mL) en un matraz de fondo redondo con un aparato de Dean Stark. La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas, a continuación a 85°C durante la noche y finalmente a 130°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo* hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para proporcionar el compuesto del título (15.54 g) como un aceite amarillo.

T. I. c.: CH/AcOEt 8:2, Rf = 0.35 (detección con ninhidrina).

IR (nujol, cm^{-1}): 2229 (C≡N), 1720 y 1694 (C=O).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.29 (c, 2H); 3.61 (t, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.13 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 1.49 (s, 9H); 1.36 (t, 3H).

MS (ES/+): m/z = 295 $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 24

Ester ter-butílico del ácido 4-(1-ciano-1-etoxicarbonil-metil)-4-(4-fluorofenil)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de bromuro de 4-fluorofenil magnesio (1.0 M en THF, 49 mL), se agregó gota a gota a una mezcla del intermediario 23 (8 g) y yoduro de cobre (1.57 g) en THF anhidro (65 mL) previamente enfriado a 0ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó bajo estas condiciones durante 1 hora y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a 23ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0ºC, se trató con una solución de ácido clorhídrico 3M hasta pH = 5, y se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL), se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 85:15) para proporcionar el compuesto del título (9.8 g) como un aceite amarillo.

T. l. c.: CH/AcOEt 6:4, Rf = 0.35 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.31 (dd, 2H); 7.06 (t, 2H); 3.95 (c, 2H); 3.87 (s amplio, 2H); 3.54 (t, 1H); 2.85 (t amplio, 2H); 2.53 (dt, 2H); 1.9 (m, 2H); 1.4 (s, 9H); 1.02 (t, 3H).

MS (ES/+): m/z = 391 $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 25

Ester ter-butílico del ácido 4-carboximetil-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla del intermediario 24 (0.448 g) en ácido acético (2 mL), ácido sulfúrico concentrado (1 mL) y agua (1 mL), se calentaron a 140ºC durante la noche. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se goteó en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2.5M (50 mL). A continuación se le agregó bicarbonato de di-ter-butilo (500 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se enfrió a 0ºC y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N hasta pH = 3-4 y se extrajo a continuación con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para proporcionar el compuesto del título (210 mg) como una espuma amarilla pálida.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.25 (detección con ninhidrina).

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 11.78 (s amplio, 1H); 7.4 (dd, 2H); 7.15 (t, 2H); 3.45 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 2.54 (s, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.37 (s, 9H).

MS (ES/-): m/z = 336 $[M-H]^-$.

INTERMEDIARIO 26

4-(4-Fluorofenil)-4-2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario 25 (20 g) en DCM seco (250 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se le agregó DIPEA (26 mL) y TBTU (20.9 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, a continuación se le agregó MeOH seco (10 mL) y la mezcla marrón oscura se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5% (2 x 250 mL) y a continuación con salmuera (250 mL); la fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (28.6 g) como un aceite marrón oscuro.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.72 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 374 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 27

4-(4-Fluorofenil)-4-[1-[(metiloxi)carbonil]-3-buten-1-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario crudo 26 (38.7 g) en THF seco (300 mL) a -60°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó gota a gota

bis(trimetilsilil)-amida de litio (solución 1M en THF -120 mL). La mezcla resultante se calentó hasta -15°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas, a continuación se enfrió nuevamente a -60°C para la adición del bromuro de alilo (11 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió a 5°C con agua (25 ml), el THF se evaporó *in vacuo* y el residuo oleoso se disolvió en Et_2O (400 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 mL) y a continuación con salmuera (2 x 200 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo marrón oscuro (38.5 g) se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage Flash 75L, CH/AcOEt 9:1). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (26 g).

T. l.c.: CH/AcOEt 8:2, Rf = 0.39 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 414 $[M+Na]^+$

INTERMEDIARIO 28

Acido 2-[1-[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-4-pentenoico

Método A

A una solución del intermediario 27 (38.7·g) en isopropanol (200 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (25 g en 200 mL). La suspensión resultante se sometió a reflujo durante 24 horas, se le agregó

hidróxido de litio adicional (12.5 g en 100 mL de agua) y la suspensión se sometió a reflujo durante 48 horas adicionales. El isopropanol se evaporó *in vacuo* y la fase acuosa básica (pH = 14) se extrajo con Et_2O (2 x 300 mL). La fase acuosa se acidificó a 0°C con una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N (230 mL) hasta pH = 4.5. La fase acuosa ácida se extrajo a continuación con AcOEt (3 x 600 mL); las fases orgánicas recolectadas se secaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (29 g) como un sólido blanco.

T. l. c.: CH/AcOEt 8:2, Rf = 0.06 (detección con ninhidrina).

MS (ESI+): m/z = 400 $[M+Na]^+$.

MS (ES/-): m/z = 376 $[M-H]^-$.

Método B

El intermediario 64 (0.76 g) se tomó con THF seco (4 ml) bajo N_2. La solución se enfrió a -20°C y se agregó gota a gota una solución de THF de bis(trimetilsilil)amida de litio (2.41 ml) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura entre -20°C y -15°C. La reacción se agitó durante 15 minutos entre -20°C y -15°C y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.23 g) en una porción. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se verificó mediante HPLC.

La solución se diluyó con 3 ml de éter etílico, a continuación se le agregaron 5 ml de una solución de carbonato de potasio. Los orgánicos se

recolectaron y se concentraron hasta una espuma para proporcionar el compuesto del título (0.624 g).

RMN (DMSO): δ (ppm) 12.1 (amplio, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.16 (t, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 3.78 (m amplio, 2H), 2.8-2.4 (m amplio, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.24 (d, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

INTERMEDIARIO 29

4-[1({[(3,5-diclorofenilo)metil]amino}carbonil)-3-buten-1-il]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario 28 (29 g) en DMF seco (280 mL), se le agregó DIPEA (33 mL) y TBTU (27.1 g), la solución se volvió oscura y después de 45 minutos de agitación a temperatura ambiente, se le agregó 3,5-diclorobencilamina (14.2 g); la mezcla de reacción se volvió anaranjada; se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación se diluyó con AcOEt (800 mL) y se lavó con hielo/agua 1/1 (4 x 400 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título crudo (38.8 g) como una espuma anaranjada pálida. Este material se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage Flash 75L, CH/AcOEt 85:15) para obtener el compuesto del título (38.6 g) como una espuma blanca.

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.45 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 557 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 30

4-[1-({[1-(3,5-diclorofenil)etil]amino}carbonil)-3-buten-1-il]-4(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero de Cadena 1)

Se agregaron DIPEA (0.7 mL) y TBTU (0.835 g) a una solución del intermediario 28 (0.77 g) en DMF anhidro (12 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 45 minutos, se agregó el intermediario 2 (0.44 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, a continuación se diluyó con AcOEt y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (0.955 g) como un aceite incoloro.

T. l. c.: CH/AcOEt 8:2, Rf = 0. 35 (detección con ninhidrina).

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

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el intermediario 30, se obtuvieron los intermediario 31 y 32.

216

INTERMEDIARIO 31

4-[1-({[1-(3,5-diclorofenil)etil]amino}carbonil)-3-buten-1-il]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero de Cadena 2)

Comenzando a partir del intermediario 28 (0.77 g) y utilizando el intermediario 3, se obtuvieron 0.9 g del compuesto del título.

T. l. c.: CH/AcOEt 8:2, Rf = 0.33 (detección con ninhidrina).

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

INTERMEDIARIO 32

4-[1-({[(1R)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}carbonil)-3-buten-1-il]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Comenzando a partir del intermediario 28 (313 mg) y utilizando el intermediario 5, se obtuvieron 320 mg del compuesto del título.

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.45 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 587 $[M+Na]^+$.

217

INTERMEDIARIO 33

4-[1-({[(1S)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}carbonil)-3-buten-1-il]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario 28 (320 mg) en DMF seco (6 mL), se le agregaron DIPEA (0.296 mL) y TBTU (354 mg), la solución se volvió oscura y después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se disolvió el intermediario 6 (0.192 mg) en DMF (1 mL); la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación se diluyó con AcOEt (10 mL) y se lavó con hielo/agua 1/1. La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea (elusión con CH/AcOEt 95:5 a 8:2) para obtener el compuesto del título (0.451 g) como una espuma blanca.

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.4 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 587 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 34

4-[1-({[(3-cloro-1-naftalenil)metil]amino}carbonil)-3-buten-1-il]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario 28 (400 mg) en DMF seco (4 mL), se le agregaron DIPEA (0.46 mL) y TBTU (374 mg), después de 20

minutos de agitación a temperatura ambiente, se agregó 3-cloronaftilamina (213 mg); la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación se diluyó con AcOEt (25 mL) y se lavó con hielo/salmuera (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea (elusión con CH a CH/AcOEt 8:2), para obtener el compuesto del título (500 mg) como un sólido blanco.

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.34 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 573 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 35

4-[1-({[(3-ciano-1-naftalenil)metil]amino}carbonil)-3-buten-1-il]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario 28 (269 mg) en DMF seco (3 mL), se le agregó DIPEA (0.30 mL) y TBTU (230 mg), después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agregó 3-cianonaftilamina (130 mg); la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación se diluyó con AcOEt (25 mL) y se lavó con hielo/salmuera (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título crudo, que se purificó

mediante cromatografía instantánea (elusión con CH a CH/AcOEt 1:1) para obtener el compuesto del título (165 mg) como un sólido blanco.

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.27 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 564 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 36

4-(4-Fluorofenil)-4-[1-[(metiloxi)carbonil]-3-oxopropil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión del intermediario 27 (2 g) en THF (9 mL) y agua (3 mL), se le agregó una solución de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (0.3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, durante los cuales se volvió oscura, a continuación se le agregó $NaIO_4$ (2.18 g) y la mezcla de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 8:2 a 1:9).

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

220

INTERMEDIARIO 37

4-[1-[(3,5-diclorofenil)metil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agregó 3,5-diclorobencilamina (117 mg) a una solución del intermediario 36 (180 mg) en dicloroetano seco (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (169 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage Flash 25M, CH/AcOEt 4:1). Las dos fracciones correspondientes a los productos con Rf = 0.36 y Rf = 0.50 (CH/AcOEt 1:1, detección con ninhidrina), se recolectaron para proporcionar, después de la evaporación, un aceite (40 mg), el cual se disolvió a continuación bajo una atmósfera de nitrógeno, en MeOH seco (5 mL) y al cual se le agregó metóxido de sodio (4.5 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó y se concentró *in vacuo*. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1), para proporcionar el compuesto del título (35 mg) como un aceite incoloro.

221

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.5 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.31 (dd, 2H); 7.2 (t, 1H); 6.98 (t, 2H); 6.83 (d, 2H); 4.25 (d, 1H); 4.04 (d, 1H); 3.76 (amplio, 2H); 3.01 (td, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.82 (m amplio, 1H); 2.63 (dd, 1H); 2.41 (amplio, 1H); 2.18 (d amplio, 1H); 2.05-2.15 (m, 2H); 1.94 (amplio, 1H); 1.81 (amplio, 1H); 1.69 (m, 1H); 1.4 (s, 9H).

MS (ES/+): m/z = 543 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 38

4-[3-[[(1S)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino)-1-[(metiloxi)carbonil]propil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario 36 (45 mg) en CH_3CN seco (7 mL), se le agregó el intermediario 6 (23.5 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ en porciones (35 mg) (reacción exotérmica observada). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se evaporó el CH_3CN *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (80 mL) y a continuación con salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 8:2) para proporcionar el compuesto del título (745 mg) como un sólido blanco.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.9 minutos

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

INTERMEDIARIO 39

4-{3-{[1-(3,5-diclorofenil)etil]amino}-1-[(metiloxi)carbonil]propil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero de Cadena 1)

A una solución del intermediario 36 (300 mg) en CH_3CN seco (8 mL), se le agregó el intermediario 2 (144.3 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ en porciones (241.7 mg) (reacción exotérmica observada). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se evaporó el CH_3CN *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (80 mL) y a continuación con salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 8:2 a 1:1), para proporcionar el compuesto del título (351 mg) como una espuma blanca.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.48 (detección con ninhidrina)

MS (ES/+): m/z =567 $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 40

4-[3-[[1-(3,5-diclorofenil)etil]amino}-1-[(metiloxi)carbonil]propil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero de Cadena 2)

A una solución del intermediario 36 (300 mg) en CH_3CN seco (8 mL), se le agregó el intermediario 3 (144.3 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ en porciones (241.7 mg) (reacción exotérmica observada). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se evaporó el CH_3CN *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (80 mL) y a continuación con salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 8:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (390 mg) como una espuma blanca.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.48 (detección con ninhidrina)

MS (ES/+): m/z = 567 $[M+H]^+$.

INTERMEDIARIO 41

4-(4- fluorofenil)-4-[1-(metiloxi)carbonil]-3-{[(1R)-1-[4-(metiloxi)fenil]etil}amino)propil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución del intermediario 36 (318 mg) en CH_3CN seco (10 mL), se le agregó (R)-1-(4-Metoxifenil)etil-amina (122 mg), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ en porciones (257.6 mg) (reacción exotérmica observada). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se evaporó el CH_3CN *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (150 mL) y se lavó con agua (100 mL) y a continuación con salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (461 mg) como una espuma.

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

INTERMEDIARIO 42 E INTERMEDIARIO 43

4-{1-[(1S)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-oxo-3-pirrolidinil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Diastereoisómero 1), 4-{1-[(1S)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-2-oxo-3-pirrolidinil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Diastereoisómero 2)

Una mezcla del intermediario 38 (48 mg) y NaOMe (6.68 mg) en MeOH seco (5 mL), se procesó mediante irradiación de microondas a 150°C (2 ciclos de 12 minutos, un ciclo de 15 minutos y 2 ciclos de 30 minutos). A continuación se evaporó el MeOH *in vacuo* y el residuo se disolvió en AcOEt (100 mL) y se lavó con agua (80 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite. Este material se disolvió en

DCM seco (6 mL) y a continuación se agregó bicarbonato de di-ter-butilo (18.6 mg) a esta mezcla. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó el DCM *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 8:2) para proporcionar el intermediario 42 (21 mg) y el intermediario 43 (19 mg).

INTERMEDIARIO 42

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.29 (detección con ninhidrina).

HPLC (LC/MS -ES /+) t_R = 6.9 minutos

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

INTERMEDIARIO 43

T. l. c.: CH/AcOEt 7:3, Rf = 0.21 (detección con ninhidrina).

HPLC (LC/MS -ES /+) t_R = 6.8 minutos

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

INTERMEDIARIO 44 E INTERMEDIARIO 45

4-{1-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-oxo-3-pirrolidinil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetilo (Diastereoisómero 1, Enantiómero de Cadena 1),

226

4-[1-[1-(3,5-dicl rofenil)etil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetilo (Diastereoisómero 2, Enantiómero de Cadena 1)

Una mezcla del intermediario 39 (351 mg) y NaOMe (67 mg) en MeOH seco (4 mL), se procesó mediante irradiación de microondas a 150°C (3 ciclos de 30 minutos y un ciclo de 20 minutos). A continuación se evaporó el MeOH *in vacuo* y el residuo se disolvió en AcOEt (100 mL), y se lavó con agua (80 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite. Este material se disolvió en DCM seco (6 mL) y a continuación se agregó bicarbonato de di-ter-butilo (135.2 mg) y TEA (0.13 mL) a esta mezcla. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el DCM se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 1:1) para proporcionar el intermediario 44 (125 mg) {la primera mancha a ser eluida que tiene un MS (ES/+): m/z =535 $[M+H]^+$} y el intermediario 45 (165 mg) {la segunda mancha a ser eluida que tiene un MS (ES/+): m/z =535 $[M+H]^+$}.

INTERMEDIARIO 46 E INTERMEDIARIO 47

4-[1-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Diastereoisómero 1, Enantiómero de Cadena 2).

4-[1-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Diastereoisómero 2, Enantiómero de Cadena 2)

Una mezcla del intermediario 40 (390 mg) y NaOMe (74.4 mg) en MeOH seco (4 mL), se procesó mediante irradiación con microondas a 150ºC (3 ciclos de 30 minutos y un ciclo de 20 minutos). A continuación, el MeOH se evaporó *in vacuo* y el residuo se disolvió en AcOEt (100 mL) y se lavó con agua (80 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite. Este material se disolvió en DCM seco (6 mL) y a continuación se agregó bicarbonato de di-ter-butilo (150.4 mg) y TEA (0.14 mL) a esta mezcla. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el DCM se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 1:1) para proporcionar el intermediario 46 (125 mg) {la primera mancha a ser eluida que tiene un MS (ES/+): m/z =535 $[M+H]^+$} y el intermediario 47 (165 mg) {la segunda mancha a ser eluida que tiene un MS (ES/+): m/z =535 $[M+H]^+$}.

INTERMEDIARIO 48 E INTERMEDIARIO 49

4-(4-Fluorofenil)-4-(1-{(1R)-1-[4-(metiloxi)fenil]etil}-2-oxo-3-pirrolidinil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Diastereoisómero 1), 4-(4-Fluorofenil)-4-(1-{(1R)-1-[4-(metiloxi)fenil]etil}-2-oxo-3-pirrolidinil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Diastereoisómero 2)

A una solución del intermediario 41 (740 mg) en tolueno seco (10 mL), se le agregó piridina (1.13 mL), la mezcla se calentó a 130ºC y se agitó a esta temperatura durante el fin de semana. A continuación, el tolueno se evaporó *in vacuo* y el residuo se disolvió en AcOEt (150 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 8:2) para proporcionar el intermediario 48 (201.5 mg) y el intermediario 49 (218.5 mg).

INTERMEDIARIO 48

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 6.3 minutos

MS (ES/+): m/z = 442 $[M\text{-}tBut]^+$.

INTERMEDIARIO 49

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 6.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 442 $[M\text{-}tBut]^+$.

INTERMEDIARIO 50

4-[1-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión del intermediario 29 (0.72 g) en THF (37.5 mL) y agua (12.5 mL), se le agregó una solución de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (0.8 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos, durante los cuales se volvió oscura, a continuación se le agregó en porciones $NaIO_4$ (1.15 g) en 10 minutos, y la mezcla de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, volviéndose así una suspensión lechosa. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (250 mL) y se lavó con agua (4 x 50 mL) y a continuación con salmuera (40 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar una espuma marrón-gris (0.635 g). Este material se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage Flash 40S, CH/AcOEt 6:4 a 1:1), proporcionando el compuesto del título (0. 335 g) como una espuma blanca.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.33 (detección con ninhidrina)

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.32 (dd, 2H); 7.21 (s, 1H); 6.98 (t, 2H); 6.78 (s, 2H); 4.61 (d, 1H); 4.45 (t amplio, 1H); 3.91 (d, 1H); 3.85-3.68 (m amplio, 2H); 3.05 (t, 1H); 2.95-2.78 (m amplio, 2H); 2.25-2.15 (m, 3H); 2.11-1.60 (m, 3H); 1.39 (s, 9H).

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

INTERMEDIARIO 51

4-[1-({[(3,5-diclorofenil)metil]amino}carbonil)-3-oxopropil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero de Cadena 1)

A una suspensión del intermediario 30 (0.07 g) en THF (2 mL) y agua (0.5 mL), se le agregó una suspensión de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (3.2 mL). La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 1 hora, durante la cual se volvió oscura, a continuación se le agregó en porciones $NaIO_4$ (0.082 g) y la mezcla de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.047 g). T. l. c.: CH/AcOEt 6:4, Rf = 0.37 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.70 (s, 1H); 7.24 (s, 2H); 7.13 (dd, 2H); 6.96 (s, 1H); 6.93 (t, 2H); 5.40 (c amplio, 1H); 3.96-3.82 (m, 2H); 3.02 (dd, 1H); 2.71-2.35 (m, 4H); 2.11-1.85 (m, 2H); 1.74-1.57 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.33 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 573 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 52

4-[1-({[(1S)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]amino}carbonil)-3-oxopropil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión del intermediario 33 (0.45 g) en THF (4 mL) y agua (1 mL), se le agregó una solución de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (0.05 mL). La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 40

minutos, durante los cuales se volvió oscura, a continuación se le agregó en porciones $NaIO_4$ (0.35 g) y la mezcla de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 1.15 horas. Después de este tiempo, se diluyó con AcOEt y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 6:4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.128 g).

MS (ES/+): m/z = 589 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 53

4-[1-({[(3-cloro-1-naftalenil)metil]amino}carbonil)-3-oxopropil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión del intermediario 34 (500 mg) en THF (3.75 mL) y agua (1.25 mL), se le agregó una solución de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (0.057 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, durante los cuales se volvió oscura, a continuación se le agregó $NaIO_4$ en porciones (388 mg) y la mezcla de reacción marrón se diluyó con agua (2.5 mL) y THF (2.5 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de este tiempo, se diluyó con AcOEt (30 mL) y se lavó con agua (30 mL), a continuación con salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía

instantánea (elusión de CH a CH/AcOEt 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg).

T. l. c.: CH/AcOEt 6:4, Rf = 0.16 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 575 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 54

4-[1-({[(3-ciano-1-naftalenil)metil]amino}carbonil)-3-oxopropil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión del intermediario 35 (165 mg) en THF (3 mL) y agua (1 mL), se le agregó una solución de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (0.020 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, durante los cuales se volvió oscura, a continuación se le agregó $NaIO_4$ en porciones (130 mg) y la mezcla de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de este tiempo, se diluyó con AcOEt (30 mL) y se lavó con agua (30 mL), a continuación con salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (elusión de CH/AcOEt 7:3 a CH/AcOEt 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg).

T. l. c.: CH/AcOEt 6:4, Rf = 0.08 (detección con ninhidrina).

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

INTERMEDIARIO 55

4-(4-Fluorofenil)-4-(2-oxo-3-pirrolidinil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Una suspensión del intermediario 48 (30 mg), nitrato de amonio cerio (IV) (99.4 mg), gel de sílice (142 mg) y una mezcla 3:1 de CH_3CN/agua (1.2 mL), se agitó durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y a continuación se extinguió con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (1 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1 mL). El líquido se decantó de las sales de carbonato de cerio insolubles, y la fase acuosa se lavo con DCM (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 8:2 a 0:10), para proporcionar el compuesto del título (21 mg) como una espuma blanca.

HPLC (LC/MS -ES /+) t_R = 5.7 minutos

MS (ES/+): m/z = 307 $[M\text{-}tBut]^+$.

INTERMEDIARIO 56

4-(4-Fluorofenil)-4-(2-oxo-3-pirrolidinil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Una suspensión del intermediario 49 (192 mg), nitrato de amonio cerio (IV) (641.2 mg), gel de sílice (923 mg) y una mezcla 3:1 de CH_3CN/agua

(8 mL), se agitó durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y a continuación se extinguió con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (2 mL) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 mL). El líquido se decantó de las sales de carbonato de cerio insolubles, y la fase acuosa se lavó con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 8:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (105 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 5.5 minutos

MS (ES/+): m/z = 307 $[M\text{-}tBut]^+$.

INTERMEDIARIO 57

4-[1-[(3-ciano-1-naftalenil)metil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Se agregó NaH (12.6 mg) a una solución del intermediario 55 (57 mg) en DMF seco (3.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos; a continuación se agregó el intermediario 9 (43 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 35 minutos y a continuación se extinguió con agua y salmuera; la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea

(CH/AcOEt de 8:2 a 6:4) para proporcionar el compuesto del título (41 mg) como una espuma blanca.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.39 (detección con ninhidrina)

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 6.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 428 $[M\text{-}BOC]^+$.

INTERMEDIARIO 58

4-[1-[(3-ciano-1-naftalenil)metil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Se agregó NaH (11.5 mg) a una solución del intermediario 56 (52 mg) en DMF seco (3.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos; a continuación se agregó el intermediario 9 (39 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 35 minutos y a continuación se extinguió con agua y salmuera; la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 8:2 a 6:4), para proporcionar el compuesto del título (41 mg) como una espuma blanca.

T. l. c.: CH/AcOEt 1:1, Rf = 0.39 (detección con ninhidrina)

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

INTERMEDIARIO 59

4-[1-[(3-ciano-6-fluoro-1-naftalenil)metil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Se agregó NaH (11 mg) a una solución del intermediario 22 (49 mg) en DMF seco (3.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos; a continuación se agregó el intermediario 21 (39 mg). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1/2 hora y a continuación se extinguió con hielo; la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 30 mL), los extractos orgánicos recolectados se lavaron con salmuera y se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 8:2) para proporcionar el compuesto del título (28 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 6.41 minutos

MS (ES/+): m/z = 468 $[M+Na]^+$.

INTERMEDIARIO 60

4-[1-[(3-ciano-7-fluoro-1-naftalenil)metil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 2)

Se agregó NaH (11 mg) a una solución del intermediario 56 (49 mg) en DMF seco (3.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos; a continuación se agregó el

intermediario 22 (39 mg). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1/2 hora y a continuación se extinguió con hielo; la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 30 mL), los extractos orgánicos recolectados se lavaron con salmuera y se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 8:2) para proporcionar el compuesto del título (19 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 6.31 minutos

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

INTERMEDIARIO 61

4-[1-[(3-ciano-6-fluoro-1-naftalenil)metil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Se agregó NaH (9 mg) a una solución del intermediario 55 (41 mg) en DMF seco (5.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos; a continuación se agregó el intermediario 21 (30 mg). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 horas y a continuación se extinguió con hielo; la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 30 mL), los extractos orgánicos recolectados se lavaron con salmuera y se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (52 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 6.43 minutos

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

INTERMEDIARIO 62

4-[1-[(3-ciano-7-fluoro-1-naftalenil)metil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Enantiómero 1)

Se agregó NaH (9 mg) a una solución del intermediario 55 (41 mg) en DMF seco (5.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos; a continuación se agregó el intermediario 22 (30 mg). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 horas y a continuación se extinguió con hielo; la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 30 mL), los extractos orgánicos recolectados se lavaron con salmuera y se secaron, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (21 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 6.41 minutos

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

INTERMEDIARIO 63

1'-[(3,5-Diclorofenil)metil]-4-(4-fluorofenil)-2'H,5'H-espiro[1-azabiciclo[2.2.1]heptan-7,3'-pirrolidin]-2',5'-diona

Se disolvió $NaIO_4$ (29 g) en agua (200 mL). La mezcla se dejó agitar durante la noche y se filtró a la siguiente mañana. El intermediario 29 (29 g) se cargó en el reactor, a continuación se agregó THF (150 mL) y K_2OsO_4 (261 mg) en agua (43mL). La mezcla se calentó a 40°C (temperatura interna), y la solución se agitó durante 30 minutos. A continuación, se agregó gota a gota la solución de $NaIO_4$ en agua durante 5 horas.

La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se agregó Na_2SO_3 saturado acuoso (100 mL), y la solución se agitó bajo estas condiciones durante 1 hora. A continuación se agregó AcOEt (300 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró hasta un volumen de 130 mL, a continuación se agregaron 14 ml de una solución de HCl 5M en AcOEt. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaOH acuoso 2.5M (348 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo. El aceite se diluyó a continuación con AcOEt (160 mL) y se agregó acetonitrilo a 0 grados. Se precipitó un sólido para proporcionar 6 g del compuesto del título.

RMN (DMSO): δ (ppm) 7.53 (s amplio, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.93 (t, 2H), 4.47 (d+d, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.59 (m, 1H).

INTERMEDIARI 64

4-(4-fluorofenil)-4-[2-oxo-2-(2-propen-1-iloxi)etil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de ácido 1-piperidincarboxílico, se le agregó éster 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-4-(4-fluorofenil)-1,1-dimetílico (0.288 g) en DMF (5 ml), alcohol alílico (0.15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100-105ºC durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite (0.171 g).

RMN (DMSO): δ (ppm) -7.39 (dd, 2H), 7.12 (t, 2H), 5.65 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.49 (m amplio, 2H), 3.12 (m amplio, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

INTERMEDIARIO 65

Sal de clorhidrato del N-[(3,5-diclorofenil)metil]glicinato de etilo

A una solución del clorhidrato del éster etílico de glicina (35.7 g) en acetonitrilo (90 ml), en un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico accionado con aire, un termómetro y un embudo de adición, se le agregó cloruro de 3,5-diclorobencilo (5.0 g) y trietilamina (35.7 ml) a 20-25ºC, manteniendo una buena agitación. La reacción se calentó a continuación a reflujo (82 ± 3ºC) bajo agitación durante 30-60 minutos. Cuando la reacción

se completó, después de enfriar a 20-25°C, la mezcla de reacción se filtró y la torta se enjuagó con tolueno. El filtrado y los enjuagues de tolueno se combinaron y se concentraron a 90 ml. Esta solución se lavó con agua y a continuación se enfrió a aproximadamente 5 ± 3°C en un baño de hielo-agua. A continuación se le agregó gota a gota HCl concentrado (2.3 ml) durante aproximadamente 5 minutos a 5-10°C. La mezcla se agitó a 5-10°C durante aproximadamente 30-90 minutos. El precipitado blanco se filtró, se enjuagó con tolueno y éter ter-butil metílico, y se secó a 40-50°C bajo vacío para obtener el compuesto del título (6.62 g).

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 10.17 (s amplio, NH/NH_2^+); 7.71 (doblete fino, 2H); 7.68 (d fino, 1H); 4.16-4.20 (m, 4H); 3.94 (s amplio, 2H); 1.23 (t, 3H).

INTERMEDIARIO 66

4-{2-{[(3,5-diclorofenil)metil][2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino}-1-[(metiloxi)carbonil]-2-oxoetil}-4-(4-fluorofenil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agregaron ácido piperidincarboxílico, éster 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-4-(4-fluorofenil)-1,1-dimetílico (26.8 g) y el intermediario 65 (18.4 g) a dimetilformamida (148 ml) en un matraz con cuello, equipado con un agitador mecánico accionado con aire, un termómetro y un condensador. La mezcla se agitó a 20-25°C durante aproximadamente 15

minutos para obtener una suspensión bien dispersa y se calentó a continuación a 55 ± 3°C durante 15-30 minutos, y se agitó a 55 ± 3°C durante aproximadamente 2-3 horas. La reacción se enfrió a 20 ± 5°C y a continuación se agregó K_2CO_3 (5.1 g) y Me_2SO_4 (11.7 g) bajo agitación a 20 ± 5°C. A continuación se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con éter ter-butil metílico (TBME, 276 ml). El TBME se lavó con $KHSO_4$ acuoso al 10% (180 ml) y a continuación con agua (180 mL), y la capa de TBME (que contiene 38.37 g del compuesto del título), se recolectó y se concentró hasta un volumen mínimo.

Espectrometría de masas (m + Na^+) = 661.2.

INTERMEDIARIO 67

Sal de clorhidrato de 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2,4-pirrolidindiona

Una solución del intermediario 66 (85.46 g) en éter ter-butil metílico (TBME, 310 ml) se concentró a un volumen mínimo agitando bajo presión reducida a <30°C y a continuación se agregó etanol (510 ml). Después de la concentración adicional a 475 mL, la mezcla se enfrió (0°C) y se agregó una solución de etóxido de sodio en etanol (21% en peso en EtOH, 23 ml) durante 10 minutos bajo nitrógeno, mientras se mantenía la temperatura a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 10-20 minutos adicionales a 0-5°C. Cuando la ciclización se completó, la mezcla se acidificó con HCl 1N

(160 ml) a un pH de 1-3 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla se concentró a continuación a ca. 250 mL a ca. 25-43°C bajo presión reducida. Después de agregar agua (350 mL), la mezcla se concentró nuevamente a ca. 350 mL bajo presión reducida. Se agregaron 350 ml de HCl concentrado manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. La mezcla se calentó a 58-63°C durante aproximadamente 30 minutos y se agitó durante 30-45 minutos adicionales, y a continuación se sometió a reflujo durante 30-45 minutos y se agitó durante 1-1.5 horas a 100-106°C. Cuando se completó la desetoxicarbonilación, la mezcla se enfrió a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos y se agregó THF (80 ml) a 57-60°C hasta que la mezcla se volvió una solución clara. Después de enfriar a 51-53°C durante aproximadamente 15 minutos, se agregaron las semillas del compuesto del título. La mezcla se agitó a 51-53°C durante aproximadamente 50 minutos y a continuación se enfrió a 20°C y se agitó a 20°C durante la noche. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (85 ml). Después de secar la torta húmeda bajo vacío durante 4-6 horas a aproximadamente 50°C, se obtuvo el compuesto del título (54 g) como un sólido blanco mate.

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 11.62 (s, 1H, forma enol O-H); 8.86 (s, 2H, NH_2); 7.47 (t, 1H), 7.34 (m, 2 H); 7.15 (d, 2H), 7.11 (m, 2H); 4. 42 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 2.90 (m, 2H); 1.91 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z = 437, 435 $[M+1]^+$.

INTERMEDIARIO 68

1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-4-hidroxi-2-pirrolidinona

Se agregó borohidruro de sodio (794 mg) a una solución agitada del intermediario 67 (3.30 g) en 50 mL de 2-propanol a temperatura ambiente. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 5°C y a continuación se le agregó lentamente agua (10 mL) durante un periodo de 10 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se agregó borohidruro de sodio (265 mg). La mezcla se agitó durante 4.5 horas a temperatura ambiente. Se agregaron borohidruro de sodio (133 mg) y agua (10 mL), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl 6N a pH = 1 y se agitó durante 30 minutos. Se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se basificó con NaOH (25% en peso) a pH = 13. La capa orgánica se separó y se lavó a continuación con 17 mL de salmuera. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dejar un sólido oleoso. Se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se concentró nuevamente bajo presión reducida para proporcionar 3.24 g del compuesto del título como un sólido blanco mate.

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.48 (m, 3 H); 7.25 (d, 2 H); 7.07 (t, 2 H); 4.86 (s amplio, 1H, O-H); 4.42 (d, 1H); 4.27 (d, 2 H); 3.70 (s amplio, 1H);

3.18 (dd, 1H); 2.70 (m, 4H); 2.53 (m, 2H); 2.28 (t, 1H); 2.18 (t amplio, 1H); 2.04 (d, 1H).

MS (ES/+): m/z = 439, 437 $[M+1]^+$.

INTERMEDIARIO 69

1 -[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-4-hidroxi-2-pirrolidinona

El intermediario 68 (2.01 g,) se colocó en un matraz equipado con una barra de agitación, una sonda de temperatura y un condensador. A continuación, se agregó agua (10 ml) y una solución al 37% de formaldehído (0.74 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos. Se agregó lentamente ácido fórmico al 88% (12 ml) a la reacción, la cual se calentó a aproximadamente 100°C durante 4-12 horas. Una vez que se completó la reacción, ésta se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente NaOH 1M hasta que el pH fue de 9, seguido por acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se separaron y después de la evaporación del solvente, se obtuvo el compuesto del título 1.1 g como un sólido de color tostado.

Analítico: espectrometría de masas (m + H) = 451.2

RMN: H^1 DMSO-d_6 400MHz: 7.48 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3. 68 (s, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.92

(t, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.33 (t, 1H), 2.10 (d, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (t, 1H), 1.69 (t, 1H).

EJEMPLO 1

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Método A

Al intermediario 50 (0.22 g), se le agregó TFA (15 mL), y la solución se calentó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo*, el residuo se disolvió en DCM (30 mL), y se agregó lentamente a una solución acuosa de hidróxido de sodio 2.5 M, enfriada previamente a 0°C. La fase orgánica se separó y la solución acuosa básica se extrajo con DCM (40 mL); las fases orgánicas recolectadas se secaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo (0.17 g) como un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación DCM/MeOH de 95:5 a 7:3), para proporcionar el compuesto del título (104 mg) como un sólido blanco.

T. l. c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.15 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (dd, 2H); 7.23 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.97 (m, 2H); 6.68 (t, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.75 (dd, 2H); 2.89 (t, 4H); 2.53 (m, 2H); 2.23 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Método B

Una mezcla de $NaIO_4$ (15 Kg) en 108 L de agua, se agitó durante la noche y a continuación se filtró. El intermediario 29 (15 Kg) se cargó en el reactor, a continuación se agregaron THF (75L), agua (22.5 L) y K_2OsO_4 (0.001 equivalentes, 10.35 g). La mezcla se calentó a 40°C, y se agitó durante 30 minutos, y a continuación de $NaIO_4$ (15 Kg) en agua (108 L) se agregó gota a gota durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se le agregaron 60 L de H_2O, seguido por la adición de 90 L de CH_2Cl_2. La mezcla se agitó durante la noche.

Las fases separaron. A continuación se agregaron 0.255 Kg de gel de sílice funcionalizado (Tiol-3), y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo reflujo. Una vez que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, entonces la solución se filtró lentamente a través de un filtro CUNO (R55S), y el filtro se lavó con 45 L de CH_2Cl_2.

Todos los orgánicos se recolectaron y se transfirieron a un reactor limpio y se concentraron hasta 67.5 L. A continuación se agregó agua (7.5 L) y la reacción se agitó vigorosamente bajo N_2, y se agregó TFA (30 L) en una porción. La reacción se agitó a 20°C durante 30 minutos. Se agregó TFA adicional (30 L), y la solución se calentó a 55°C (temperatura interna) y se verificó vía HPLC. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 10°C, se agregaron sucesivamente DCM (150 L) y metanol (75 L), y la mezcla de reacción se enfrió a 10°C. Se agregó una solución acuosa de NaOH 5M, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, hasta pH 12-13. Las fases

se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (45 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 L), la capa orgánica recolectada se concentró bajo vacío (400 mm de Hg, 27°C) a 60 L y se le agregó iPrOAc (120 L). La solución se concentró a 60 L bajo vacío a 55°C, y a continuación se enfrió a 10°C. Se agregaron semillas y se agregaron gota a gota 2.25 L de agua. La mezcla se agitó durante la noche. El sólido se filtró y se colocó en un horno a 40°C bajo vacío para obtener 8.358 Kg del compuesto del título.

RMN (DMSO): (ppm) 7.47 ppm (t, 1H), 7.35 ppm (dd, 2H), 7.08 ppm (d, 5H), 4.46 ppm (s, 2H), 3.93 ppm (s, 2H), 2.75-2.60 ppm (m, 4H), 2.5 ppm (m amplio, 2H), 1.94 ppm (m, 2H).

EJEMPLO 2

Clorhidrato de la 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A una suspensión del ejemplo 1 (15 mg) en Et_2O seco (0.5 mL) a 0°C, se le agregó gota a gota cloruro de hidrógeno (solución 1M en Et_2O - 39 µL), la suspensión espesa resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación se evaporó el solvente bajo un flujo de nitrógeno y el residuo sólido se trituró en pentano (3 x 1 mL), para obtener el compuesto del título (16 mg) como un sólido blanco.

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 8.52 (s amplio, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.2-7.16 (m, 5H); 4.51 (s, 2H); 3.97 (s, 2H); 3.12-3.0 (m, 4H); 2.78 (d, 2H); 2.3 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z = 419 $[M-HCl+H]^+$.

EJEMPLO 3

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Método A

A una solución del ejemplo 1 (16.1 g) en CH_3CN (200 mL), se le agregó formaldehído al 37% en peso en agua (6.5 mL), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se le agregó gota a gota $NaBH(OAc)_3$ (12.2 g) (reacción exotérmica observada). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se extinguió con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5% (40 ml), el CH_3CN se evaporó y el residuo se diluyó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5% adicional (200 mL), y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las fases orgánicas recolectadas se secaron, se concentraron *in vacuo* para proporcionar una espuma blanca cruda (16.5 g), la cual se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage Flash 75 L, DCM, a continuación DCM/MeOH de 95:5 a 8:2). El compuesto del título (12.7 g) se obtuvo como un sólido blanco.

T. l. c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.41 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.35 (dd, 2H); 7.23 (t, 1H); 6.98 (t, 2H); 6.96 (m, 2H); 6.76 (t amplio, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.76 (dd, 2H); 2.70-2.25 (m amplio, 8H); 2.23 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z = 433 $[M+H]^+$.

Método B

Se agregó cloruro de tionilo (0.67 ml) a una solución enfriada (aproximadamente -5°C) de diclorometano (10 ml) y piridina (1.86 ml) a tal velocidad para mantener la temperatura menor que 0°C. La solución resultante se agitó a alrededor de -5°C durante 10 minutos, y se agregó lentamente una solución del intermediario 69 (2.0 g) en diclorometano (10 ml) manteniendo la temperatura menor que 0°C. La solución resultante se agitó a continuación y se calentó a temperatura ambiente en 30-40 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente hasta completar durante aproximadamente 1.0 horas adicionales. La reacción se extinguió con agua (20 ml). La mezcla se sedimentó y se separó. A la capa de diclorometano se le agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 25%. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se sedimentó y se separó. La fase orgánica se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1.5 -1.7 g).

^1H RMN: 7.31-7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.52-2.28 (amplio, m), 2.21 (s, 3H). 66

250
251

MS: M+1 433.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de la 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A una suspensión del ejemplo 3 (10.7 g) en Et_2O seco (200 mL) a 0°C, se le agregó gota a gota cloruro de hidrógeno (solución 1M en Et_2O - 26 mL), la suspensión espesa resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno en un filtro Gooch y se lavó con Et_2O (2 x 100 mL) y con pentano (3 x 100 mL), a continuación se seco *in vacuo* a 40°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 14 horas. El compuesto del título (11.2 g) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 9.97 (amplio, 1H); 7.51 (s amplio, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.16 (d, 2H); 7.15 (t, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.01 (s, 2H); 3.55-3.3 (m, 2H); 3.04 (d amplio, 1H); 2.96 (dd amplio, 1H); 2.76 (d, 3H); 2.55-2.3 (m, 2H); 2.13 (t amplio, 2H).

MS (ES/+): m/z = 433 $[M\text{-}HCl+H]^+$.

EJEMPLO 5

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1)

Se agregó TFA (0.8 mL) al intermediario 51 (0.019 g), y la mezcla se dejó agitar a 60°C durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto crudo así obtenido se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M enfriada previamente a 0°C. La capa orgánica se separó a continuación, se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación DCM/MeOH de 95:5 a 8:2), para proporcionar el compuesto del título (0.014 g) como una espuma blanca.

T. l. c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.39 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (dd, 2H); 7.27 (m, 1H); 7.06 (d, 2H); 7.04 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 5.40 (c, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 2.96 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 1.56 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 433 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 6

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Se agregó TFA (4 mL) al intermediario 52 (0.128 g) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. El TFA se evaporó, y se agregó TFA (2 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 1.15 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y

se concentró *in vacuo*. El producto crudo así obtenido se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M enfriada previamente a 0°C. La capa orgánica se separó a continuación, se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación DCM/MeOH de 95:5 a 8:2), para proporcionar el compuesto del título (0.048 g) como una espuma blanca.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.37 (td, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.02 (t, 2H); 6.59 (s, 1H); 6.09 (c, 1H); 3.8 (dd, 1H); 3.06 (dd, 1H); 3.05-2.85 (m amplio, 4H); 2.68 (d amplio, 1H); 2.6 (d amplio, 1H); 2.24 (m amplio, 2H); 1.69 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 449 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 7

1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Se agregó TFA (10 mL) al intermediario 53 (210 mg) a 0°C, y la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 15 minutos. El TFA se evaporó y a continuación se agregó nuevamente para alcanzar el volumen original. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto crudo así obtenido se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2.5 M enfriada previamente a 0°C. La capa orgánica se

separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo, .el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (elusión: DCM, a continuación DCM/MeOH de 95:5 a 70:30), para proporcionar el compuesto del título (140 mg) como un sólido blanco.

T. I. c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.08 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.9 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.25 (d, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.64 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 3.63 (s amplio, 2H); 2.95 (m amplio, 4H); 2.62 (m amplio, 2H); 2.29 (m amplio, 2H).

MS (ES/+): m/z = 435 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 8

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)-2-naftalencarbonitrilo

Se agregó TFA (12 mL) al intermediario 54 (120 mg) a 0°C, y la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 15 minutos. El TFA se evaporó y a continuación se agregó nuevamente para alcanzar el volumen original. La mezcla se agitó a 60°C durante 1.5 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto crudo así obtenido se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2.5 M enfriada previamente a 0°C. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para

proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (elusión: DCM, a continuación DCM/MeOH de 9:1 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (70 mg) como un sólido blanco.

T. l. c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.06 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.18 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.55 (td, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.33 (dd, 2H); 6.99 (td, 2H); 6.67 (s, 1H); 4.96 (s, 2H); 3.64 (s amplio, 2H); 2.92 (m amplio, 4H); 2.59 (m amplio, 2H); 2.27 (m amplio, 2H).

MS (ES/+): m/z = 426 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 2)

A una suspensión del intermediario 31 (0.9 g) en THF (20 mL) y agua (5 mL), se le agregó una solución de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora durante la cual se volvió oscura, a continuación se le agregó $NaIO_4$ (1.4 g), y la mezcla de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de este tiempo, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 7:3), y se recolectaron las fracciones con Rf = 0.37 (CH/AcOEt 6:4, detección con

ninhidrina) y MS (ES/+): m/z = 573 $[M+Na]^+$, para proporcionar un intermediario (0.4 g), al cual se le agregó TFA (0.8 mL) y la mezcla se dejó agitar a 60°C durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto crudo así obtenido se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M enfriada previamente a 0°C. La capa orgánica se separó a continuación, se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación DCM/MeOH de 95:5 a 8:2), para proporcionar el compuesto del título (0.065 g) como una espuma blanca.

T. l. c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.39 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (dd, 2H); 7 27 (m, 1H); 7.06 (d, 2H); 7.04 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 5.40 (c, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 2.96 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 1.56 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 433 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 10

1-[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A una suspensión del intermediario 32 (0.32 g) en THF (16 mL) y agua (4 mL), se le agregó una solución de tetraóxido de osmio al 4% en peso en agua (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45

256

257

minutos, a continuación se le agregó gota a gota $NaIO_4$ (0.5 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt de 9:1 a 7:3), y se recolectaron las fracciones con Rf = 0.78 y Rf = 0.63 (CH/AcOEt 1:1, detección con ninhidrina), y ambas tuvieron un MS (ES/+): m/z = 589 $[M+Na]^+$, para proporcionar una mezcla de los intermediarios (0.068 g), al cual se le agregó TFA (2 mL) y la mezcla se dejó agitar a 60°C durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto crudo así obtenido se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M enfriada previamente a 0°C. La capa orgánica se separó a continuación, se secó y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (0.05 g) como una espuma blanca.

T. I. c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.77 (detección con ninhidrina).

EJEMPLO 11

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1)

A una solución del ejemplo 5 (0.241 g) en CH_3CN (14 mL), se le agregó formaldehído al 37% en peso en agua (0.130 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación

se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (0.235 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se extinguió con agua, el CH_3CN se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recolectadas se secaron, se concentraron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación DCM/MeOH de 98:2 a 9:1) para proporcionar el compuesto del título (0.177 g) como un sólido blanco.

T. l. c.: DCM/MeOH 85:15, Rf = 0.54 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 447 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 12

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A una solución del ejemplo 6 (0.025 g) en CH_3CN (2 mL), se le agregó formaldehído al 37% en peso en agua (0.013 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (0.024 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se extinguió con agua, el CH_3CN se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron, se concentraron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM,

a continuación DCM/MeOH de 98:2 a 9:1), para proporcionar el compuesto del título (0.022 g) como una espuma blanca.

T. l. c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.6 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.40-7.32 (m, 3H); 7.04 (t, 2H); 6.67 (s amplio, 1H); 6.08 (c, 1H); 3.82 (d, 1H); 3.09 (d, 1H); 3.00-2.55 (m amplio, 6H); 2.52 (s amplio, 3H); 2.0-1.8 (m amplio, 2H); 2.24 (m amplio, 2H); 1.69 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 463 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 13

1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A una solución del ejemplo 7 (50 mg) en CH_3CN (2 mL), se le agregó formaldehído al 37% en peso en agua (0.020 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (37 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, a continuación se extinguió con agua, el CH_3CN se evaporó y el residuo se diluyó con una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (2 x 10 mL); las capas orgánicas se secaron, se concentraron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación

259
260

DCM/MeOH de 95:5 a 70:30), para proporcionar el compuesto del título (40 mg) como un sólido blanco.

T. l. c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.35 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.88 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.36 (tt, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.23 (d, 1H); 6.96 (t, 2H); 6.68 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 2.56 (t amplio, 4H); 2.36 (t amplio, 4H); 2.22 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z = 449 $[M+H]^+$.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 13, se obtuvieron los ejemplos 14, 15 y 16.

EJEMPLO 14

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 2)

Comenzando a partir del ejemplo 9 (0.10 g), se obtuvieron 0.025 g del compuesto del título.

T. l. c.: DCM/MeOH 85:15, Rf = 0.5 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 (dd, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.08-7.06 (m, 4H); 6.82 (s amplio, 1H); 5.36 (c, 1H); 3.89-3.62 (dd, 2H); 3.3-2.2 (m amplio, 8H); 2.65 (s, 3H); 1.53 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 447 $[M+H]^+$.

260
261

EJEMPLO 15

1-[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Comenzando a partir del ejemplo 10 (0.050 g), se obtuvieron 0.024 g del compuesto del título.

T. l. c.: DCM/MeOH 85:15, Rf = 0.6 (detección con ninhidrina).

MS (ES/+): m/z = 463 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 16

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)-2-naftalencarbonitrilo

Comenzando a partir del ejemplo 8 (0.049 g), se obtuvieron 0.039 g del compuesto del título.

T. l. c.: DCM/MeOH 8:2 con la adición de 1% de NH_4OH, Rf = 0.56 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.2 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.33 (m, 2H); 6.99 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 4.95 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 2.8-2.3 (m amplio, 8H); 2.31 (s, 3H).

261
262

EJEMPLO 17

Clorhidrato de la 1-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1)

Se agregó cloruro de hidrógeno (solución 1 M en Et_2O - 0.43 mL) a una solución del ejemplo 11 (0.176 g) en Et_2O seco (4 mL) enfriada previamente a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con pentano (3 x 1 mL), para proporcionar el compuesto del título (0.180 g) como un sólido blanco.

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 10.11/9.94 (2 s amplio, 1H); 7.51-7.46 (m, 1H); 7.41 (s amplio, 1H); 7.32 (dd, 2H); 7.2-7.1 (m, 4H); 5.11 (m, 1H); 4.14-3.74 (dd, 2H); 3.3-2.13 (m amplio, 8H); 2.77 (d, 3H); 1.52 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 447 $[M\text{-}HCl+H]^+$.

EJEMPLO 18

Clorhidrato de la 1-[(1R)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Se agregó cloruro de hidrógeno (solución 1M en Et_2O - 57 µL) a una solución del ejemplo 15 (0.024 g) en Et_2O seco (1 mL), enfriada previamente a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se

trituró con pentano (3 x 1 mL), para proporcionar el compuesto del título (0.024 g) como un sólido blanco.

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 9.57 (s amplio, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.88 (d amplio, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.3-6.5 (m amplio, 5H); 5.87 (c, 1H); 4.1-3.9 (m amplio, 1H); 3.2-2.0 (m amplio,12H); 1.61 (s amplio, 3H).

MS (ES/+): m/z = 463 $[M-HCl+H]^+$.

EJEMPLO 19

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A una solución del ejemplo 6 (0.018 g) en CH_3CN (2 mL), se le agregó ciclopropancarboxaldehído (0.015 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (0.017 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se extinguió con agua, el CH_3CN se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron, se concentraron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación DCM/MeOH de 98:2 a 9:1), para proporcionar el compuesto del título (0.017 g) como una espuma blanca.

263
264

T. I. c.: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.51 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.67 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.17 (m, 3H); 6.84 (t, 2H); 6.48 (s, 1H); 5.89 (c, 1H); 3.62 (d, 1H); 2.89 (d, 1H); 2.7-2.1 (m amplio, 10H); 1.5 (d, 3H); 0.8 (m amplio, 1H); 0.4 (s amplio, 2H); -0.01 (s amplio, 2H).

MS (ES/+): m/z = 503 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 20

1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A una solución del ejemplo 7 (50 mg) en CH_3CN (2 mL), se le agregó ciclopropancarboxaldehído (0.043 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (37 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, a continuación se extinguió con agua, el CH_3CN se evaporó y el residuo se diluyó con una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (2 x 10 mL); las capas orgánicas se secaron, se concentraron *in vacuo* para proporcionar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM, a continuación DCM/MeOH de 95:5 a 80:20), para proporcionar el compuesto del título (22 mg) como un sólido blanco.

T. I. c.: DCM/MeOH 8:2, Rf = 0.5 (detección con ninhidrina).

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.87 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.22 (d, 1H); 6.96 (t, 2H); 6.68 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 3.61 (d, 2H); 2.62 (d amplio, 4H); 2.38 (d amplio, 4H); 2.22 (s amplio, 2H); 0.84 (amplio, 1H); 0.47 (d, 2H); 0.05 (d, 2H).

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

EJEMPLO 21

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona

Se agregó TFA (200 µl) a una solución del intermediario 37 (35 mg) en DCM seco (1.8 mL), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante SCX para proporcionar el compuesto del título (22 mg) como un aceite incoloro.

T. I. c.: DCM/MeOH 2:8, Rf = 0.16 (detección con ninhidrina).

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 7.43 (t, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.06 (t, 2H); 6.96 (d, 2H); 5.34 (s amplio, 1H); 4.27 (d, 1H); 4.04 (d,1H); 2.94 (dd, 2H); 2.89 (m, 1H); 2.72 (t, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.41 (dd, 1H); 2.16 (d amplio, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.82 (m, 1H); 1.56 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z = 421 $[M+H]^+$.

265
268

EJEMPLO 22

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1)

Se agregó TFA (0.8 mL) a una solución del intermediario 42 (21 mg) en DCM seco (3.2 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (14.5 mg) como una espuma blanca.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.95 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.11 (t, 2H); 5.93 (c, 1H); 3.32 (t amplio, 2H), 2.93 (m, 1H); 2.77 (t amplio, 1H); 2.62 (m amplio, 1H); 2.3-2.5 (m, 3H); 2.05-2.25 (m, 2H); 1.89 (d amplio, 1H); 1.5-1.75 (m, 2H); 1.25 (d, 3H).

EJEMPLO 23

1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2)

Se agregó TFA (0.8 mL) a una solución del intermediario 43 (19 mg) en DCM seco (3.2 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó

con NH3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (14.3 mg) como una espuma blanca.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.84 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.23 (dd, 2H); 6.71 (t, 2H); 5.99 (c, 1H), 3.02 (t amplio, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.99 (m, 1H); 2.84 (d amplio, 1H); 2.6-2.75 (m, 3H); 2.22 (t amplio, 1H); 2.17 (d amplio, 1H); 2.0-2.15 (m, 2H), 1.79 (m, 1H); 1.55 (d, 3H); 1.38 (m, 1H).

EJEMPLO 24

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1, Enantiómero de Cadena 1)

Se agregó TFA (1.0 mL) a una solución del intermediario 44 (125 mg) en DCM seco (4.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (91 mg) como una espuma blanca.

HPLC (LC/MS -ES /+) : t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 435 $[M+H]^+$.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 (dd, 2H); 7.21 (t, 1H); 7.03 (d, 2H); 7.02 (t, 2H); 5.24 (c, 1H); 3.03 (m, 1H); 2.99 (m, 1H); 2.81 (d amplio, 1H); 2.78

(t, 1H), 2.66 (tm, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H); 2.15-2.35 (m amplio, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.88 (m 1H); 1.75 (m, 1H); 1.11 (d, 3H).

EJEMPLO 25

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2, Enantiómero de Cadena 1)

Se agregó TFA (1.5 mL) a una solución del intermediario 45 (165 mg) en DCM seco (6.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (101 mg) como una espuma blanca.

HPLC (LC/MS -ES/+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 435 $[M+H]^+$

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.82 (dd, 2H); 5.27 (c, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.84 (td, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.68 (td, 1H), 2.4 (td, 1H); 2.10-2.4 (m amplio, 3H); 1.99 (tm, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.41 (dd, 3H).

EJEMPLO 26

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1, Enantiómero de Cadena 2)

Se agregó TFA (1.0 mL) a una solución del intermediario 46 (133 mg) en DCM seco (4.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (97 mg) como una espuma blanca.

HPLC (LC/MS -ES/+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 435 $[M+H]^+$

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.28 (dd, 2H); 7.17 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.98 (d, 2H); 5.18 (c, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.02 (m, 1H); 2.86 (d amplio, 1H); 2.77 (t, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.52 (tm, 1H); 2.0-2.4 (m amplio, 3H); 1.94 (td, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.69 (m, 1H), 1.06 (d, 3H).

EJEMPLO 27

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2, Enantiómero de Cadena 2)

Se agregó TFA (2.0 mL) a una solución del intermediario 47 (180 mg) en DCM seco (8.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del

solvente proporcionó el compuesto del título (111 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 435 $[M+H]^+$

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.82 (dd, 2H); 5.27 (c, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.84 (td, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.68 (td, 1H), 2.4 (td, 1H); 2.10-2.4 (m amplio, 3H); 1.99 (tm, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.41 (dd, 3H).

EJEMPLO 28

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1)

Se agregó TFA (0.75 mL) a una solución del intermediario 57 (40 mg) en DCM seco (3 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (25 mg) como una espuma blanca.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.66 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.25 (s, 1H); 6.84 (td, 2H); 4.66 (s,

2H); 3.05 (t amplio, 2H); 2.92 (d amplio, 1H), 2.6-2.85 (m, 4H); 2.18-2.35 (m, 3H); 2.02 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

EJEMPLO 29

4({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2)

Se agregó TFA (0.75 mL) a una solución del intermediario 58 (33 mg) en DCM seco (3 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (18.5 mg) como una espuma blanca.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.66 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.26 (dd, 2H); 7.24 (s, 1H); 6.85 (td, 2H); 4.7 (d, 1H); 4.61 (d, 1H); 3.14 (t amplio, 2H); 3.11 (d amplio, 1H), 2.62-2.91 (m, 4H); 2.26-2.40 (m, 3H); 2.07 (m, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.62 (m, 1H).

EJEMPLO 30

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2)

Se agregó TFA (0.5 mL) a una solución del intermediario 59 (28 mg) en DCM seco (2 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (19 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.08 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.17 (dd, 1H); 8.08 (s, 1H);.7.5 (dd, 1H); 7.43 (td, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.85 (td, 2H); 4.69 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 2.95 (t amplio, 2H); 2.85-2.50 (m, 4H), 2.3-2.10 (m, 3H); 2.00-1.50 (m, 4H).

EJEMPLO 31

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2)

Se agregó TFA (0.5 mL) a una solución del intermediario 60 (19 mg) en DCM seco (2 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del

solvente proporcionó el compuesto del título (11 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.06 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.14 (s, 1H); 7.91 (td, 1H); 7.83 (d amplio, 1H); 7.41 (tt, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.26 (dd, 2H); 6.85 (td, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.52 (d, 1H); 2.99 (t amplio, 2H); 2.90-2.55 (m, 4H), 2.4-2.1 (m, 3H); 2.00-1.50 (m, 4H).

EJEMPLO 32

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1)

Se agregó TFA (0.5 mL) a una solución del intermediario 61 (52 mg) en DCM seco (2 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (31 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 3.99 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.23 (dd, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.28 (d, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.75 (d, 1H); 4.6 (d, 1H); 2.98 (m, 2H); 2.85-27 (m, 4H), 2.65 (td, 1H); 2.35-2.15 (m, 3H); 2.00-1.75 (m, 2H); 1.72 (m, 1H).

EJEMPLO 33

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1)

Se agregó TFA (0.5 mL) a una solución del intermediario 62 (21 mg) en DCM seco (2 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora antes de concentrarla *in vacuo* a 0°C. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (16 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 3.95 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.09 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.79 (dd, 1H); 7.36 (td, 1H); 7.24 (dd, 2H); 7.24 (s, 1H); 6.81 (t, 2H); 4.6 (d, 1H); 4.48 (d, 1H); 2.91 (m, 2H); 2.80-2.65 (m, 4H), 2.55 (td, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.15 (d amplio, 2H); 1.95-1.75 (m, 2H); 1.59 (m, 1H).

EJEMPLO 34

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona

Se agregaron formaldehído al 37% en peso en agua (8 µL) y $NaBH(OAc)_3$ (16 mg) a una solución del ejemplo 21 en CH_3CN (3 mL). Después de agitar durante 2 horas, se agregaron las mismas cantidades de formaldehído al 37% en peso en agua y $NaBH(OAc)_3$, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se diluyó con DCM (2 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se filtró en un cartucho de separación de fases. El filtrado se concentró *in vacuo* y el producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM/MeOH 4:6), para proporcionar el compuesto del título (15 mg) como un aceite incoloro.

T. l. c.: DCM/MeOH 4:6, Rf = 0.15 (detección con ninhidrina).

RMN (d_6-DMSO): δ (ppm) 7.43 (t, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.03 (t, 2H); 6.95 (s, 2H); 4.28 (d, 1H); 4.02 (d, 1H); 2.9 (dd, 1H); 2.69 (m, 1H); 2.4-2.52 (m, 2H); 2.41 (dd, 1H); 2.0-2.2 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 1.8-2.05 (m, 5H); 1.61 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z = 435 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 35

1-[(1S)-1-(3-cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 8.5 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 23 (9.2 mg) en CH_3CN (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (7 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (2.4 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 465 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 36

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1, Enantiómero de Cadena 1)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 72 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 24 (78 mg) en CH_3CN (6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (57.2 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó

con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (80 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.09 (t, 2H); 7.07 (d, 2H); 5.26 (c, 1H); 2.92 (amplio, 2H); 2.67 (amplio, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.1-2.6 (m amplio, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (t amplio, 1H), 1.99 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.5-1.8 (amplio, 1H); 1.15 (d, 3H).

EJEMPLO 37

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2, Enantiómero de Cadena 1)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 80 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 25 (86.5 mg) en CH_3CN (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (63.6 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (82 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.36 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 7.01 (t, 2H); 6.78 (d, 2H); 5.25 (c, 1H); 3.07 (dd, 1H); 2.98 (amplio, 1H); 2.76 (t amplio, 1H); 2.43 (dd, 1H), 2.1-2.6 (m amplio,.5H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (d amplio, 1H), 2.05 (m, 1H); 1.68 (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.4 (d, 3H).

EJEMPLO 38

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1, Enantiómero de Cadena 2)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 72 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 26 (80 mg) en CH_3CN (6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (57 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (81 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.08 (t, 2H); 7.07 (d, 2H); 5.27 (c, 1H); 2.88 (amplio, 2H); 2.71 (amplio, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.2-2.6 (m amplio, 6H); 2.36 (s, 3H); 2.14 (t amplio, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.8 (m, 1H); 1.14 (d, 3H).

278
279

EJEMPLO 39

1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2, Enantiómero de Cadena 2)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 90 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 27 (80 mg) en CH_3CN (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (73.1 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (91 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 4.6 minutos

MS (ES/+): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.36 (dd, 2H); 7.24 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 6.79 (d, 2H); 5.26 (c, 1H); 3.05 (dd, 1H); 2.83 (amplio, 1H); 2.75 (t amplio, 1H); 2.39 (td, 1H); 2.25-2.5 (m amplio,.5H); 2.32 (s, 3H); 2.18 (amplio, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.4 (d, 3H).

EJEMPLO 40 y 41

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Enantiómero 1), 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Enantiómero 2)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 170 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 21 (175 mg) en CH_3CN (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (134 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó una espuma blanca (167 mg), la cual se purificó mediante cromatografía SFC preparativa (Gilson) [condiciones semipreparativas: columna quiral: CHIRALCEL OD, 25 x 2.1 cm; modificador: (n-Hexano/Etanol + 0.1% de isopropilamina) 90/10% volumen/volumen; velocidad de flujo = 7.0 mL/minuto; longitud de onda UV: 220 nm; inyección: 20 mg cada inyección]; para obtener el compuesto del título 40 [condiciones analíticas: Columna quiral: CHIRACEL OD, 26 x 0.46 cm; modificador: (n-Hexano/Etanol + 0.1% de isopropilamina) 90/10% volumen/volumen; velocidad de flujo = 1.0 mL/minuto; longitud de onda UV: 220 nm; tiempo de retención = 9.5 minutos] (81 mg) y el compuesto 41 [condiciones analíticas: Columna quiral: CHIRACEL OD, 26 x 0.46 cm; modificador: (n-Hexano/Etanol + 0.1% de

isopropilamina) 90/10% volumen/volumen; velocidad de flujo = 1.0 mL/minuto; longitud de onda UV: 220 nm; tiempo de retención = 11.4 minutos] (81.5 mg).

EJEMPLO 40

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.38 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.03 (t, 2H); 6.88 (dd, 2H); 4.29 (d, 1H); 4.1 (d, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.7 (m amplio, 2H); 2.43 (m, 1H); 2.3 (d amplio, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.06 (m, 1H); 1.96 (t amplio, 1H); 1.77 (m, 1H) .

EJEMPLO 41

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.38 (dd, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.03 (t, 2H); 6.88 (dd, 2H); 4.29 (d, 1H); 4.1 (d, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.7 (m amplio, 2H); 2.43 (m, 1H); 2.3 (d amplio, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.06 (m, 1H); 1.96 (t amplio, 1H); 1.77 (m, 1H).

EJEMPLO 42

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 20 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 28 (20 mg) en CH_3CN (3 mL)

bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (15.9 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (19 mg) como una espuma blanca.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.65 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.29 (dd, 2H); 7.25 (s, 1H); 6.85 (td, 2H); 4.67 (d, 1H); 4.61 (d, 1H); 2.96 (amplio, 1H); 2.61-2.83 (m amplio, 3H); 2.4 (amplio, 1H); 1.92-2.34 (m amplio, 6H); 2.25 (s, 3H); 1.91 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

EJEMPLO 43

4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil]-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 16 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 29 (15 mg) en CH_3CN (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (13 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (15 mg) como una espuma blanca.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.15 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7. 65 (td, 1H); 7.61 (td, 1H); 7.29 (dd, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.87 (td, 2H); 4.65 (d, 1H); 2.92(t amplio, 2H); 2.81 (d amplio, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.20-2.60 (m amplio, 7H); 2.36 (s, 3H); 1.92 (m, 1H); 1.50-1.80 (m, 1H).

EJEMPLO 44

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 11 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 30 (12 mg) en CH_3CN (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (8.5 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (11 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 3.99 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.22 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.47 (ddd, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.26 (d, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.75 (d, 1H); 4.57 (d, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.69 (amplio, 3H); 2.45-2.15 (m amplio, 5H); 2.22 (s, 3H); 2.15-1.9 (m amplio, 3H); 1.71 (m, 1H).

283
284

EJEMPLO 45

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 20 µL), se agregó a una solución agitada del Ejemplo 31 (8 mg) en CH_3CN (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (6 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (7 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 3.99 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.18 (s, 1H); 7.95 (dd, 1H); 7.88 (dd,1H); 7.45 (ddd, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.31 (s, 1H); 6.89 (t, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.58 (d, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.8-2.6 (amplio, 3H); 2.45-2.25 (m, 5H); 2.23 (s, 3H); 1.97 (m, 3H); 1.67 (m, 1H).

EJEMPLO 46

7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 22 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 32 (24 mg) en CH_3CN (2.5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (17 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (21 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+): t_R = 3.99 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.21 (dd, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.47 (m, 1H); 733 (dd, 2H); 7.26 (d, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.74 (d, 1H); 4.57 (d, 1H); 2.9 (amplio, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.7 (t amplio, 4H); 2.45-2.2 (m, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.1-1.9 (m, 3H); 1.72 (m, 1H).

EJEMPLO 47

6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1)

Una solución de formaldehído en agua (37% peso/peso; 15 µL) se agregó a una solución agitada del Ejemplo 33 (10 mg) en CH_3CN (2.5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (8 mg). La mezcla se agitó

durante 1 hora adicional y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho SCX (cargado con DCM, se lavó con MeOH, se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, seguido por MeOH). La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título (8 mg) como una espuma blanca.

HPLC(LC/MS -ES /+) t_R = 3.96 minutos

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

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.19 (s, 1H); 7.95 (dd, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.32 (s, 1H); 6.9 (t, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.58 (d, 1H); 3.00-2.60 (t amplio, 3H); 2.5-2.15 (m amplio, 5H); 2.24 (s, 3H); 2.09 (amplio, 1H); 1.98 (m, 2H); 1.69 (m, 2H).

EJEMPLO 48

1[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1H-pirrol-2,5-diona

Se tomó el intermediario 63 (92g) con MeOH (100 mL). Después de completar la disolución, se agregó formaldehído acuoso al 37% (21 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 25°C. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (60 g) en 10 porciones durante 30 minutos. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* (P = 250 mBar, temperatura interna 37-40°C). Se agregó $NaHCO_3$ saturado acuoso (500 mL) para alcanzar pH 8. Se agregó AcOEt (500 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (500 mL). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada/agua (1/1). La solución se concentró hasta 300 mL, a continuación se agregaron 450 ml de MeOH y la solución se concentró para obtener un aceite. Una columna cromatográfica (DCM/MeOH 9/1) fue necesaria para aislar los 5 g del compuesto del título.

RMN (DMSO): δ (ppm) 7.46 (t, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.11 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.5-2.1 (m amplio, 8H), 2.10 (s, 3H).

EJEMPLO 49

1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-5-metiliden-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Se tomó el Ejemplo 3 (5 g) con CH_3CN (50 mL) y se agregaron 1.25 ml de formaldehído acuoso al 37%. Después de 10 minutos a 25°C, se agregó una solución de NaOH 3M (10 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 4 horas. La reacción se siguió mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para proporcionar 0.6 g del compuesto del título.

RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.45 (t, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.18 (s amplio, 1H), 7. 09 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.59 (m amplio, 2H), 2.49 (m amplio, 2H), 2.19 (m amplio, 2H), 2.10 (m + s amplio, 5H).

EJEMPLO 50

Sal de fumarato de la 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

El Ejemplo 3 (250 mg) se disolvió en MeOH (2.5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución clara se sembró y se le agregó ácido fumárico (67 mg). Se observó la cristalización del sólido. La suspensión se agitó 16 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó a temperatura ambiente *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (227 mg).

RMN:(d_6-DMSO) δ (ppm) 7.51 (t, 1H); 7.41 (dd, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.13 (m, 2H); 7.13 (m, 1H); 6.55 (s, 2H); 4.50 (s, 2H); 3.96 (s, 2H); 2.78 (m amplio, 2H); 2.70 (m amplio, 2H); 2.62 (m amplio, 2H); 2.24 (m amplio, 2H); 2.38 (s, 3H).

P. f. (mediante DSC): 205.8°C.

CUADRO 1

El patrón de difracción de polvo de rayos X del producto del Ejemplo 50 en términos de espaciamiento "d" es como sigue

Dos theta (grados)	Espaciamiento d (Angtroms)
4.2	21.1
9.2	9.6
11.4	7.8
12.1	7.3
12.5	7.1
14.0	6.3
16.1	5.5
16.3	5.4
16.7	5.3
17.0	5.2
17.3	5.1
17.9	5.0
18.2	4.9
18.6	4.8
19.0	4.7
20.1	4.4
21.0	4.2
21.2	4.2
23.2	3.8
23.6	3.8
23.8	3.7
24.4	3.6
25.2	3.5
26.7	3.3
27.8	3.2
28.5	3.1
28.7	3.1
29.5	3.0
30.4	2.9
33.8	2.7
34.7	2.6
35.9	2.5
38.1	2.4

289
290

EJEMPLO 51

Sal de citrato de la 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Forma cristalina 1)

Método A

El Ejemplo 3 (200 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución clara se sembró y se dosificó una solución de ácido cítrico (88 mg) en MeOH (0.5 mL). Se observó la cristalización del sólido. La suspensión se agitó 16 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó a temperatura ambiente *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (200 mg).

RMN (d_6-DMSO) δ (ppm) 11.6-10.4 (amplio, 3H); 7.52 (t, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.16 (m, 2H); 7.16 (m, 1H); 4.51 (s, 2H); 3.96 (s, 2H); 3.06-2.97 (m amplio, 4H); 2.82 (m amplio, 2H); 2.29 (m amplio, 2H); 2.65 (s, 3H); 2.60 (d, 2H); 2.52 (d, 2H), p. f. (mediante DSC): 156.6°C.

Método B

Se tomó el Ejemplo 1 (5 Kg) con 100 mL de MeOH (25 L). Después de terminar la disolución, se agregó formaldehído acuoso (1.15 L), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 25°C. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3.3 kg) en 10 porciones durante 30 minutos. Después de 40 minutos, la reacción se concentró bajo vacío (P = 250 mBar, temperatura interna 37-40°C) a 15 L. Se agregó $NaHCO_3$ saturado acuoso

(30 L) para alcanzar un pH 8 (papel pH). Se agregó AcOEt (25 L) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (25 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada/agua destilada (1/1; 10 L). La solución se concentró hasta 15 L, a continuación se agregó MeOH (25 L), y la solución que contiene el ejemplo 3, se concentró a 25 L y se le agregó ácido cítrico (2.285 g) en una porción. La solución se agitó durante 15 minutos (hasta que se completó la disolución del sólido), y se agregó Butanona (50 L) en 1.5 horas. Algunas semillas se agregaron y la solución se agitó durante 18 horas. La suspensión se concentró hasta 30 L y se agitó durante 4 horas. El sólido se filtró y se lavó con MeOH/2-Butanona 1/1 (10 l) para obtener el compuesto del título (2.5 Kg).

Punto de fusión (mediante DSC): 161°C.

RMN (d_6-DMSO) δ (ppm) 11.6-11.4 ppm (amplio, 3H), 7.49 ppm (t, 1H), 7.40 ppm (m, 2H), 7.14 ppm (m, 5H), 4.49 ppm (s, 2H), 3.95 ppm (s, 2H), 3.1-2.9 ppm (m amplio, 4H), 2.8 ppm (m amplio, 2H), 2.65 ppm (s, 3H), 2.58 ppm (d, 2H), 2.52 ppm (d, 2H), 2.30.ppm (m amplio, 2H).

CUADRO 2

El patrón de difracción de polvo de rayos X del producto del Ejemplo 51 en términos de espaciamiento "d" es como sigue

Dos theta (grados)	Espaciamiento d (Angtroms)	Dos theta (grados)	Espaciamiento d (Angtroms)
7.1	12.5	24.0	3.7
10.6	8.4	24.9	3.6
11.6	7.7	25.5	3.5
11.9	7.4	26.4	3.4
14.0	6.3	28.1	3.2

291
292

Dos theta (grados)	Espaciamiento d (Angtroms)
14.5	6.1
16.0	5.5
16.8	5.3
17.6	5.0
18.5	4.8
19.5	4.6
19.9	4.5
20.6	4.3
21.2	4.2
21.8	4.1
22.4	4.0
23.1	3.9
23.6	3.8

Dos theta (grados)	Espaciamiento d (Angtroms)
29.1	3.1
29.7	3.0
32.9	2.7

EJEMPLO 52

Sal de citrato de la 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Forma cristalina 2)

El Ejemplo 3 (25 g) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución clara se sembró y se dosificó una solución de ácido cítrico (11 g) en metanol (50 ml). Se agregó gota a gota 125 ml isooctano y se dejó agitar durante la noche. A continuación se agregaron 50 ml adicionales de isooctano y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró muy lentamente y se secó en un horno a 40 grados para proporcionar 30.5 g del compuesto del título.

Punto de fusión (mediante DSC): 137°C.

RMN (d_6-DMSO) δ (ppm) 11.6-11.4 ppm (amplio, 3H), 7.49 ppm (t, 1H), 7.40 ppm (m, 2H), 7.14 ppm (m, 5H), 4.49 ppm (s, 2H), 3.95 ppm (s,

2H), 3.1-2.9 ppm (m amplio, 4H), 2.8 ppm (m amplio, 2H), 2.65 ppm (s, 3H), 2.58 ppm (d, 2H), 2.52 ppm (d, 2H), 2.30 ppm (m amplio, 2H).

CUADRO 3

El patrón de difracción de polvo de rayos X del producto del Ejemplo 52 en términos de espaciamiento "d" es como sigue

Espaciamiento d (Angtroms)	Dos theta (grados)
7.7	11.5
7.2	12.2
5.56	16.1
5.3	16.7
5.0	17.6
4.8	18.6
4.6	19.4
4.2	21.1
3.9	23.1
3.8	23.6
3.6	24.5

EJEMPLO 53

Sal de citrato de la 1-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Forma cristalina de hidrato)

El Ejemplo 52 (0.200 g) se suspendió y se agitó en agua (2 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 50°C. La solución se enfrió a 20°C. Ocurrió la precipitación del sólido. La suspensión se agitó 16

293
294

horas a 20ºC. El sólido se filtró y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (0.172 g).

Punto de fusión (mediante DSC): 100.29ºC

RMN (s2364): (DMSO) δ (ppm) 11.8-10.2 (amplio, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.6-2.1 (m amplio, 8H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (d, 2H), 2.49 (d, 2H).

CUADRO 4

El patrón de difracción de polvo de rayos X del producto del Ejemplo 53 en términos de espaciamiento "d" es como sigue

Espaciamiento d (Angtroms)	Dos theta (grados)
9.3	9.5
8.0	11.0
6.5	13.5
6.3	14.0
6.1	14.5
6.0	14.7
5.7	15.5
5.6	15.9
5.4	16.4
5.3	16.7
5.1	17.4
4.9	18.2
4.8	18.4
4.6	19.1
4.5	19.6
4.4	20.2
4.3	20.4
4.0	22.1
4.0	22.3
3.8	23.2
3.7	23.9

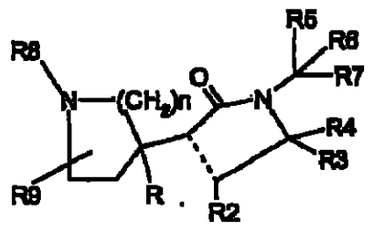
Espaciamiento d (Angtroms)	Dos theta (grados)
3.6	24.5
3.5	25.1
3.5	25.8
3.3	26.6
3.2	27.5
3.2	27.9
3.1	28.3
3.0	29.3
3.0	29.7
2.9	31.0
2.8	31.5
2.8	32.5
2.7	33.4
2.6	34.9
2.5	35.2
2.5	35.4
2.5	36.0
2.5	36.6
2.3	39.7
2.2	41.2
2.1	43.4

295
2090

NOVEDAD DE LA INVENCION

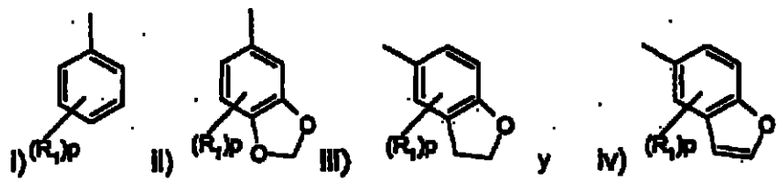
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde — representa un enlace sencillo o uno doble; R representa un radical seleccionado de:

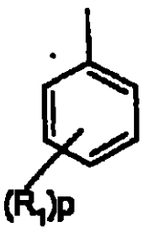


en el cual R_1 es halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi y p es cero o un entero de 1 a 3; R_2 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4}; R_3 representa hidrógeno, hidroxi o alquilo de C_{1-4}; R_4 representa hidrógeno o R_4 junto con R_3 representa =O o $=CH_2$; R_5 representa fenilo, naftilo, un grupo bicíclico heterocíclico de fusionado de 9 a 10 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente de trifluorometilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxi, ciano, alcoxi de C_{1-4},

trifluorometoxi, halógeno o $S(O)_q$alquilo de C_{1-4}; R_6 y R_7 representan de manera independiente hidrógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}; R_8 es $(CH_2)_rR_{10}$; R_9 representa hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxi, nitro, ciano o alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi o alcoxi de C_{1-4}; R_{10} representa hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-7}; n representa 1 ó 2; q es 0, 1 ó 2; r es 0 o un entero de 1 a 4; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 2.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación2, caracterizado además porque R representa:



en la cual R_1 es halógeno, alquilo de C_{1-4}, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi, p es cero o un entero de 1 a 3;

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R_5 representa fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de trifluorometilo, ciano alquilo de C_{1-4} o halógeno.

5.- El compuesto de conformidad de con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque R_8 es$(CH_2)_rR_{10}$ en donde R_{10} es hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo) y r es 0 ó 1.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R_9 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque R es fenilo sustituido por un flúor, R_2, R_9 y R_4 son hidrógeno, R_3 es hidrógeno, hidroxi o metilo, o junto con R_4 forman =O o $=CH_2$, R_6 y R_7 son de manera independiente hidrógeno o metilo, R_5 es fenilo o naftilo sustituido de manera independiente con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de ciano, metilo, un átomo de cloro, bromo, flúor, R_8 es hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo y n es 2.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1); 1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)-2-

naftalencarbonitrilo; 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 2); 1-[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1); 1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 2); 1-[(1R)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)-2-naftalencarbonitrilo; Clorhidrato de 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1); Clorhidrato de 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Enantiómero de Cadena 1); 1-[(3-Cloro-1-naftalenil)metil]-3-[1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona 1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2- pirrolidinona (Diastereoisómero 1); 1-[(1S)-1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona; 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 1); 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero

de Cadena 1); 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 2); 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 2); 4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1); 4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2); 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2); 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2); 7-Fluoro-4-({3-[4-(fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1); 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1); 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona; 1-[1-(3-Cloro-1-naftalenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 1); 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2- pirrolidinona (Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 1); 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 1); 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 1 Enantiómero de Cadena 2); 1-[1-(3,5-Diclorofenil)etil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Diastereoisómero 2 Enantiómero de Cadena 2); 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-

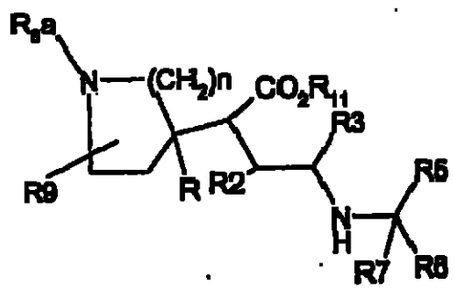
100
301

metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Enantiómero 1); 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-pirrolidinona (Enantiómero 2); 4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1); 4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2); 7-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 2); 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo; 7-Fluoro-4-(3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1); 6-Fluoro-4-({3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-2-oxo-1-pirrolidinil}metil)-2-naftalencarbonitrilo (Enantiómero 1); 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1H-pirrol-2,5-diona; 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-5-metiliden-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona;. o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato, fumarato o citrato) o un solvato o formas amorfas o cristalinas de los mismos.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; Clorhidrato de 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; Fumarato de 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; Citrato de 1-[(3,5-Diclorofenil)metil]-3-

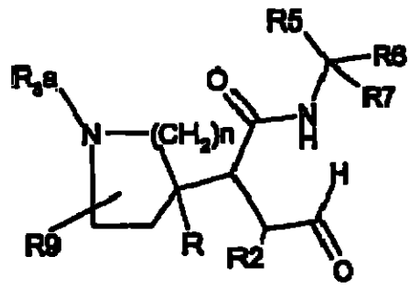
[4-(4-fluorofenil)-1-metil-4-piperidinil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona; o formas cristalinas de los mismos.

10.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, el procedimiento comprende: a) ciclización de un compuesto de fórmula (IV), en donde R11 es alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metilo



(IV)

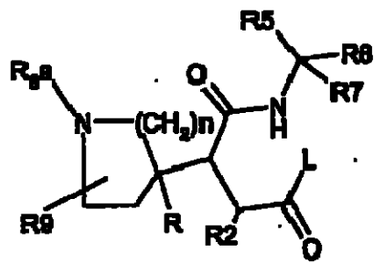
o etilo), R_3 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} y R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno, y R, R_2, R_5, R_6, R_7, R_9 y n son de conformidad con la reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde — es un enlace sencillo, R_3 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} y R_4 representa hidrógeno, o b) ciclización de un compuesto de fórmula (V), en donde R8a tiene el



(VI)

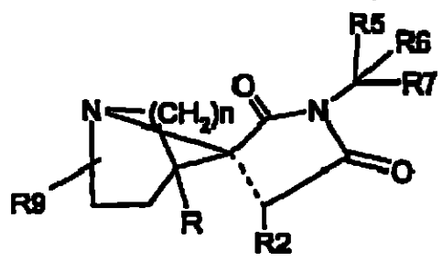
102
33

significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno, R, R_2, R_5, R_6, R_7, R_9 y n son de conformidad con la reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde — es un enlace sencillo, R_3 es hidroxi y R_4 es hidrógeno, o c) ciclización de un compuesto de fórmula (VII), en donde R8a tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno, es un grupo saliente y R, R_2, R_5, R_6, R_7, R_9 y n son de conformidad con la reivindicación 1,



(VII)

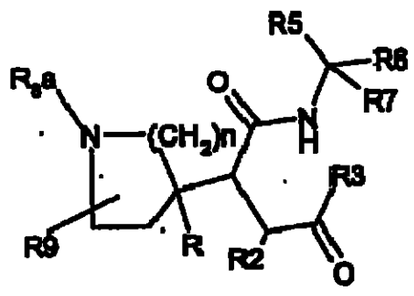
para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en donde — es un enlace sencillo y R3 junto con R4 representa =O, o d) la reacción de un compuesto de fórmula (VIIA), en donde R, R_2, R_5, R_6, R_7, R_9 y n son de conformidad con la reivindicación 1,



(VIIA)

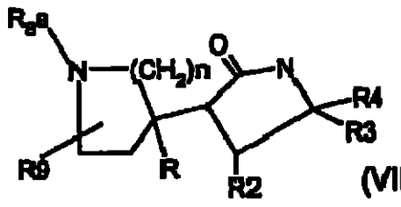
con un aldehído, $CH(O)(CH_2)mR_{10}$ (VIIIa), en donde m es un entero de 0 a 3 y R_{10} es de conformidad con la reivindicación 1, para proporcionar un

compuesto de fórmula (I), en donde — es un enlace sencillo, R_8 representa $(CH_2)rR_{10}$, en donde r es un entero de 1 a 4 y R_3 junto con R_4 representan =O, o e) ciclización en la presencia de un ácido de un compuesto de fórmula (VIa), en donde



(VIa)

R3 es hidrógeno, R8a tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno, R, R_2, R_5, R_6, R_7, R_9 y n son de conformidad con la reivindicación 1, para proporcionar compuestos de fórmula (I), en donde — es un doble enlace, R_3 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} y R_4 es hidrógeno; o f) N-alquilación de un compuesto de fórmula (VIII) en donde R_{8a} tiene el significado definido en la fórmula (I) o es un grupo protector de nitrógeno y R, R_2, R_5, R_6, R_7, R_9 y n son de conformidad con la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IX)



(VIII)

$L\text{-}C(R_5)(R_6)(R_7)$ (IX)

en la cual L es un grupo saliente, R_5, R_6 y R_7 son de conformidad con la reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde —

es un enlace sencillo, y por lo tanto, opcionalmente para cualquiera de los pasos (a) a (f): eliminar cualquiera grupo protector y/o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) y/o separación de un compuesto de fórmula (I) en o un derivado del mismo en los enantiómeros del mismo, formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en terapia.

12.- El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparaciones de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas (incluyendo la sustancia P y otras neurocininas) y/o la inhibición selectiva de la proteína del transportador de la recaptación de la serotonina.

13.- El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas (incluyendo la sustancia P y otras neurocininas) y/o por la inhibición selectiva de la proteína del transportador de la recaptación de la serotonina.

14.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

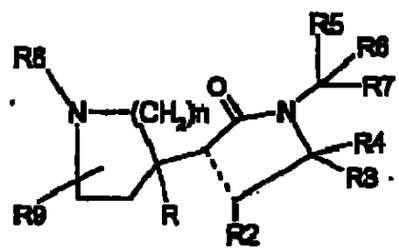
15.- Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, en particular en el tratamiento de condiciones mediadas por las

taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas y/o por la inhibición selectiva de la proteína del transportador de la recaptación de la serotonina, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

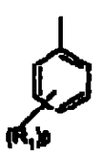
106
3ª

RESUMEN DE LA INVENCI N

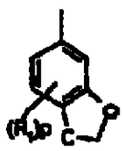
La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de fórmula (I)



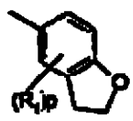
(I)



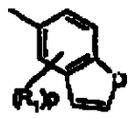
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

en donde — representa un enlace sencillo o un enlace doble; R representa un radical seleccionada de las fórmulas i), ii), iii) y iv), en las cuales R_1 es halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo o trifluorometoxi y p es cero o un entero de 1 a 3; R_2 representa hidrógeno o un alquilo de C_{1-4}; R_3 representa hidrógeno, hidroxi o alquilo de C_{1-4}; R_4 representa hidrógeno o R_4 junto con R_3 representa =O o $=CH_2$; R_5 representa fenilo, naftilo, un grupo heterocíclico bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde los grupos están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente de trifluorometilo alquilo de C_{1-4}, hidroxi, ciano, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometoxi, halógeno o S(O)qalquilo de

C_{1-4}; R_8 y R_7 representan de manera independiente hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-4}; R_8 es $(CH_2)rR_{10}$; R_9 representa hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxi, nitro, ciano o alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi o alcoxi de C_{1-4}; R_{10} representa hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-7}; n representa 1 ó 2; q es 0, 1 ó 2; r es 0 o un entero de 1 a 4; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un procedimiento para su preparación y su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por las taquicininas y/o por la inhibición selectiva de la proteína del transportador de la recaptación de la serotonina.

DH

P06/436F

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-PB60564		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2004/012772	10/11/2004	12/11/2003
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 4 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. [ ] 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:

   BETA - LACTAMS FOR TREATMENT OF CNS DISORDERS

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] 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 regard 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.

International Application No
PCT/EP2004/012772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/04 A61P25/00 A61K31/4439

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 780 466 A (EMONDS-ALT ET AL) 14 July 1998 (1998-07-14) the whole document	1-15
A	US 5 677 317 A (MILLER ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (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
12 April 2005	20/04/2005

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	Grassi, D

1

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5780466	A	14-07-1998	FR	2729952 A1	02-08-1996
			FR	2729953 A1	02-08-1996
			FR	2729954 A1	02-08-1996
			FR	2751654 A1	30-01-1998
			US	6011154 A	04-01-2000
			AT	222251 T	15-08-2002
			AU	3013399 A	19-08-1999
			AU	707901 B2	22-07-1999
			AU	4666996 A	21-08-1996
			BR	1100937 A3	01-08-2000
			CA	2211668 A1	08-08-1996
			CN	1321634 A ,C	14-11-2001
			CN	1321639 A ,C	14-11-2001
			CN	1394855 A	05-02-2003
			CN	1172483 A ,C	04-02-1998
			CN	1502612 A	09-06-2004
			CY	2369 A	04-06-2004
			CZ	9702436 A3	12-11-1997
			CZ	294267 B6	10-11-2004
			DE	69622992 D1	19-09-2002
			DE	69622992 T2	10-04-2003
			DK	807111 T3	16-12-2002
			EP	1156049 A1	21-11-2001
			EP	1340754 A1	03-09-2003
			EP	0807111 A1	19-11-1997
			ES	2181866 T3	01-03-2003
			FI	973148 A	29-09-1997
			WO	9623787 A1	08-08-1996
			HU	9800295 A2	28-10-1999
			IL	116957 A	20-06-1999
			IL	127114 A	27-09-2004
			JP	3234228 B2	04-12-2001
			JP	11507324 T	29-06-1999
			JP	3357660 B2	16-12-2002
			JP	2001172279 A	26-06-2001
			JP	2001131171 A	15-05-2001
			JP	2002138088 A	14-05-2002
			NO	973479 A	29-09-1997
			NZ	301285 A	28-01-2000
			PL	321640 A1	22-12-1997
			PT	807111 T	31-12-2002
			RU	2157807 C2	20-10-2000
			SI	807111 T1	28-02-2003
			US	6242637 B1	05-06-2001
			US	5977359 A	02-11-1999
			US	5641777 A	24-06-1997
			US	5869663 A	09-02-1999
			ZA	9600694 A	26-08-1996
			AU	3854597 A	20-02-1998
			BR	9710517 A	17-08-1999
US 5677317	A	14-10-1997	AT	187963 T	15-01-2000
			AU	8000594 A	23-05-1995
			CA	2172377 A1	11-05-1995
			DE	69422303 D1	27-01-2000
			DE	69422303 T2	18-05-2000
			DK	726893 T3	29-05-2000
			EP	0726893 A1	21-08-1996

Information on patent family members

PCT/EP2004/012772

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5677317 A		ES 2139760 T3	16-02-2000
		WO 9512577 A1	11-05-1995
		GR 3032253 T3	27-04-2000
		JP 3534765 B2	07-06-2004
		JP 9505036 T	20-05-1997
		US 5534525 A	09-07-1996

12

313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-043748- -00000-0000 Fec: 2006-05-05 16:02:05
Dep: 3020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIVI Fre: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 111

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Descripción de la invención.	( )	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Time Responsable: _____

Fecha: 5 mayo 6 de 2006

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

#13

314

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

REFERENCIA	**Radicación No.**	**06 42748**
	Solicitud internacional	**EP2004/012772**
	Fecha inicio fase nacional	**12/06/2006**
	Trámite	**11**
	Evento	**378**
	Actuación	**430**
	Oficio No.	**8779**

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.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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
adpal 11 AGO. 2006