

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 393**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 25/02	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61P 1/14	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) A61P 25/20	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01) A61P 25/36	(2006.01)
A61P 15/10	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2009** **E 09817928 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 2344471**

54 Título: **Derivado de 7-piperidinalquil-3,4-dihidroquinolona**

30 Prioridad:

02.10.2008 JP 2008257072

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

01.10.2013

73 Titular/es:

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
24-1 Takata 3-chome Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP

72 Inventor/es:

KANUMA, KOSUKE;
MIYAKOSHI, NAOKI;
KAWAMURA, MADOKA y
SHIBATA, TSUYOSHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 424 393 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de 7-piperidinalquil-3,4-dihidroquinolona

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad antagonica sobre el receptor de la hormona concentradora de melanina, a una sal o un hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables.

10 Antecedentes de la invención

Los trastornos con depresión y ansiedad constituyen las principales enfermedades psiquiátricas. Se supone que la prevalencia a lo largo de la vida de los trastornos con depresión o ansiedad ha aumentado progresivamente en los últimos años. Hasta la fecha, se han desarrollado como antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (IRSS), inhibidores de la reabsorción de serotonina noradrenalina (IRSN) y similares basados en la hipótesis de la monoamina. Las benzodiazepinas basadas en el mecanismo del ácido γ -aminobutírico (GABA) han sido utilizadas como ansiolíticos. En los últimos años, se ha demostrado que los IRSS y los IRSN también son eficaces para los trastornos de ansiedad tales como el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo para los cuales las benzodiazepinas no son eficaces, y también son los tratamientos de primera línea para los trastornos de ansiedad. No obstante, los IRSS y los IRSN no son eficaces en pacientes con depresión refractaria al tratamiento y deben pasar varias semanas para el comienzo de los efectos antidepresivos y ansiolíticos, por ejemplo, desventajosamente. Por consiguiente, es deseable desarrollar un antidepresivo y ansiolítico basados en un mecanismo de acción que difiera del de un fármaco existente.

La hormona concentradora de melanina (MCH), un neuropéptido, que consiste en 19 aminoácidos, se biosintetiza y se distribuye ampliamente en el sistema límbico y similares en el cerebro. El receptor de la hormona concentradora de melanina-1 (MCH1R) y el receptor de la hormona concentradora de melanina-2 (MCH2R) ya son conocidos como dos subtipos de receptores de MCH. El MCH2R no es expresado en roedores y sus funciones fisiológicas todavía no se han averiguado; sin embargo, se ha dilucidado que el MCH1R está profundamente asociado con el comportamiento alimentario y el metabolismo de la energía. Más específicamente, existe un informe acerca de que la ingesta de alimento aumenta por la inyección de MCH en una rata. Existe otro informe acerca de que se observan un descenso del peso corporal y un incremento del metabolismo en ratones modificados con el gen MCH defectuoso (véase el Documento No de Patente 1). Por consiguiente, se puede utilizar posiblemente un antagonista de MCH1R como fármaco profiláctico o terapéutico para la obesidad, los trastornos alimentarios, trastornos del apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, etc. Por otra parte, se ha referido que el MCH1R también está profundamente implicado en la regulación de la respuesta al estrés y la emoción. La activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) por MCH experimenta antagonismo por un antagonista de MCH1R y un anticuerpo neutralizador del factor de liberación de corticotropina (CRF). Se supone que MCH activa el sistema HPA facilitando la liberación de CRF desde el hipotálamo. El MCH1R se distribuye predominantemente en los núcleos acumbens implicados en la motivación y la recompensa. Cuando la MCH se inyecta en este sitio, se observan síntomas de tipo depresivo en un ensayo de natación forzada, mientras los ratones con el gen MCH desactivado tienen síntomas de tipo anti-depresivo. Un estudio en el que se utilizan ratones con el gen MCH1R desactivado demuestra que MCH1R regula negativamente la actividad de las neuronas dopaminérgicas implicadas en la recompensa en los núcleos acumbens. Por otra parte, ATC0175, un antagonista de MCH1R no peptídico, tiene efectos de tipo antidepresivo y de tipo ansiolítico en modelos de animales experimentales (Documento No de Patente 2). A partir de los hechos anteriores, se sugiere que MCH1R está implicado no solo en el control alimentario y el metabolismo de la energía, si no también en el comienzo de la depresión y la ansiedad, y se puede esperar que un antagonista del receptor de MCH, en particular, un antagonista de MCH1R, pueda ser un antidepresivo y ansiolítico con un mecanismo de acción que difiera del de uno convencional.

Recientemente, se han descrito antagonistas del receptor de MCH que tienen un esqueleto de naftaleno y un esqueleto de 1,3-benzodioxol en el Documento de Patente 1 y en los Documentos No de Patente 3, 4, 5 y 6. No obstante, estos documentos no describen ni sugieren la estructura de un compuesto de acuerdo de acuerdo con la presente invención.

Documento de patente 1: Publicación de la Solicitud de Patente de los estados Unidos Núm. 2005/209274

Documento No de Patente 1: Trends Endocrinol Metab vol. 11, págs. 299-303 (2000)

Documento No de Patente 2: Drug Development Research vol. 65, págs. 278-290 (2005)

Documento No de Patente 3: 224th The American Chemical Society MEDI-343 (2002)

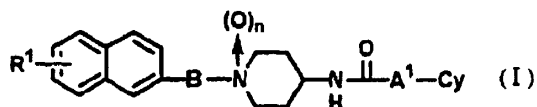
Documento No de Patente 4: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 16, págs. 5445-5450 (2006)

Documento No de Patente 5: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 15, págs. 3412-3416 (2005)

Documento No de Patente 6: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 17, págs. 874-878 (2007)

El documento WO 2008/044632 hace referencia a una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, que

tiene una actividad antagonista sobre el receptor de la hormona concentradora de melanina.



Se dice que la composición farmacéutica es útil, debido a su actividad antagonista sobre un receptor de MCH, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad tal como la depresión, el trastorno de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizado, trastorno por estrés post-traumático, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad social), trastorno de déficit de atención, manía, trastorno maniaco-depresivo, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, estrés, trastornos del sueño, ataque, disfunción de la memoria, deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, deterioro mental, obesidad, trastorno alimentario, trastorno del apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia, infarto cardíaco, trastorno del movimiento (p. ej., enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsiones, temblor), trastorno por abuso de drogas y adicción a drogas.

Descripción de la invención

Problemas que van a ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso útil para prevenir o tratar una enfermedad tal como la depresión, trastornos de ansiedad (tales como trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de ansiedad social), trastorno de déficit de atención, manía, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, estrés, trastornos del sueño, ataques, deterioro de la memoria, deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad, trastorno alimentario, trastorno del apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, infarto de miocardio, trastorno del movimiento (tal como enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsiones o temblor), abuso de fármacos, adicción a las drogas o disfunción sexual, basado en un receptor antagonista del receptor de MCH, una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

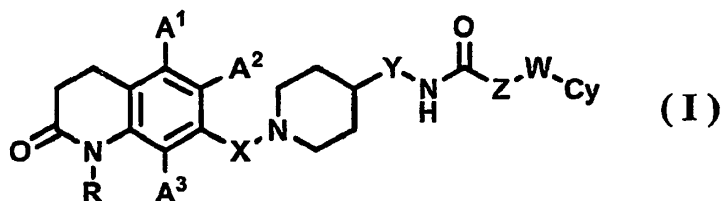
Métodos para resolver los problemas

Como resultado de que los autores de la presente invención hayan realizado estudios exhaustivos, éstos han encontrado que un compuesto de 7-piperidinoalquil-3,4-dihidroquinolona representado por la siguiente fórmula (I) tiene una actividad antagonista excelente sobre el receptor de MCH. Basándose en el descubrimiento, se completó la presente invención.

Más específicamente, la presente invención proporciona,

1) Un compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo:

[Fórmula 1]



en donde, en la fórmula (I)

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

A¹, A² y A³, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alcoxi C1-C6;

X es un grupo alquileo C1-C6;

Y es un enlace o un grupo alquileo C1-C6;

Z es un enlace o un grupo alquileo C1-C6, en donde el grupo alquileo C1-C6 puede estar sustituido con un grupo arilo;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo arilo o un grupo piridilo, en donde el grupo arilo o el grupo piridilo puede tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, en donde el grupo alquilo C1-C6 o

el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo alcanoilo C2-C6;

2) El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con el anterior apartado 1), en el que, en la fórmula (I)

R es un átomo de hidrógeno;

A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno;

X es un grupo alquileo C1-C6;

Y es un enlace;

Z es un enlace o un grupo alquileo C1-C6, en donde el grupo alquileo C1-C6 puede estar sustituido con un grupo arilo;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde el grupo fenilo o el grupo piridilo pueden tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, en donde el grupo alquilo C1-C6 o el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo alcanoilo C2-C6;

3) El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con el anterior apartado 1), en el que, en la fórmula (I),

R es un átomo de hidrógeno;

A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno;

X es un grupo metileno, en donde el grupo metileno puede estar sustituido con un grupo metilo;

Y es un enlace;

Z es un enlace o un grupo metileno;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo puede tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 y un grupo alcanoilo C2-C6;

4) El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con el anterior apartado 1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,5-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,4-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,5-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida,

3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida,

3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenilacetamida,

4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-fluoro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,4,5-trifluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

5-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}piridin-3-carboxamida,

3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,

2-(3-clorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,

3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida o

N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida;

5) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores apartados 1) a 4) como ingrediente activo;

6) El compuesto, la sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores apartados 1) a 4), para su uso en la prevención o el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno de déficit de atención, la manía, la enfermedad maniaco depresiva, la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, el estrés, los trastornos del sueño, los ataques, el deterioro de la memoria, el deterioro cognitivo, la demencia, la amnesia, el delirio, la obesidad, el trastorno alimentario, los trastornos del apetito, la hiperfagia, la bulimia, cibofobia, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la dislipidemia, el infarto de miocardio, el trastorno del movimiento, el abuso de drogas, la adicción a las drogas o la disfunción sexual.

Ventajas de la invención

Se encontró que el compuesto de la presente invención tenía un actividad antagonista sobre el receptor de MCH. Un fármaco que contiene el compuesto de la presente invención es útil como fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, los trastornos de ansiedad (tales como el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo o el trastorno de ansiedad social), el trastorno de déficit de atención, la manía, la enfermedad maniaco-depresiva, la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, el estrés, los trastornos del sueño, el ataque, el deterioro de la memoria, el deterioro cognitivo, la demencia, la amnesia, el delirio, la obesidad, los trastornos alimentarios, los trastornos del apetito, la hiperfagia, la bulimia, la cibofobia, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la dislipidemia, el infarto de miocardio, el trastorno del movimiento (p. ej., enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsiones, temblor), el abuso de drogas, la adicción a las drogas o la disfunción sexual, basándose en la acción antagonista del receptor de MCH.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los términos utilizados en esta memoria descriptiva se definen a continuación.

El "átomo de halógeno" representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

El "grupo alquilo C1-C6" representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de cadena ramificada que tiene 3 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de cadena lineal representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. El grupo alquilo de cadena ramificada representa, por ejemplo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo isopentilo, un grupo 1-etilpropilo, y un grupo isohexilo.

El "grupo alcoxi C1-C6" representa un grupo alcoxi de cadena lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi de cadena ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. El grupo alcoxi de cadena lineal representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi. El grupo alcoxi de cadena ramificada representa, por ejemplo, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo isopentiloxi, un grupo 1-etilpropoxi y un grupo isohexiloxi.

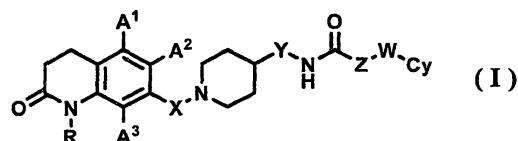
El "grupo alquileo C1-C6" representa un grupo alquileo de cadena lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquileo de cadena ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, incluyendo un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno, un grupo pentileno, un grupo hexileno, un grupo isopropileno, un grupo isobutileno, un grupo terc-butileno, un grupo isopentileno, un grupo 1-etilpropileno y un grupo isohexileno etc.

El grupo "alcanoilo C2-C6" representa un grupo carbonilo que tiene un grupo alquilo C1-C5. Sus ejemplos incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo butilcarbonilo, un grupo pentilcarbonilo, un grupo hexilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo isobutilcarbonilo, un grupo terc-butilcarbonilo, un grupo isopentilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo y un grupo isohexilcarbonilo.

El "grupo arilo" representa grupos carbocíclicos aromáticos monocíclicos a tetracíclicos formados de 6 a 18 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno y un grupo 9H-fluorenilo.

Un aspecto del compuesto de la presente invención se refiere a un compuesto de 7-piperidinoalquil-3,4-dihidroquinolona, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo representado por la fórmula (I):

[Fórmula 2]

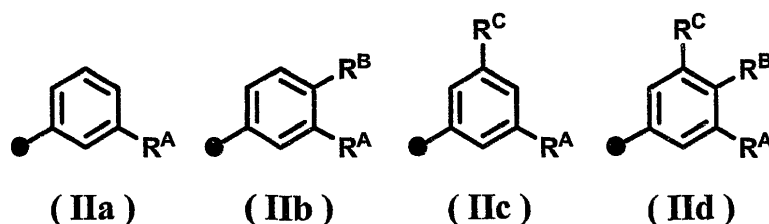


{donde (en la fórmula (I)), R, X, Y, Z, W, A¹, A², A³ y Cy se definen como antes}.

Un aspecto preferible del compuesto de la presente invención es el siguiente. En la fórmula (I), R es un átomo de hidrógeno, A¹, A² y A³ representan cada uno un átomo de hidrógeno, X es un grupo alquileo C1-C6, Y es un

enlace, Z es un enlace o un grupo alquileo C1-C6 (donde el grupo alquileo C1-C6 puede estar sustituido con un grupo arilo), W es un enlace o un átomo de oxígeno, y Cy es un grupo fenilo o un grupo piridilo (donde el grupo fenilo o el grupo piridilo pueden tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, en donde el grupo alquilo C1-C6 o el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo alcanilo C2-C6).

Otro aspecto preferible del compuesto de la presente invención es el siguiente. En la fórmula (I), R es un átomo de hidrógeno, A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno, X es un grupo metileno (donde el grupo metileno puede estar sustituido con un grupo metilo), Y es un enlace, Z es un enlace o un grupo metileno, W es un enlace o un átomo de oxígeno, y Cy es un grupo fenilo (donde el grupo fenilo puede tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 y un grupo alcanilo C2-C6). El grupo fenilo anterior es preferiblemente un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido representado por una cualquiera de las fórmulas (IIa) a (IId) :



{donde R^A, R^B y R^C, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alcanilo C2-C6} .

Un compuesto específico preferido de la presente invención es

3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,5-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,4-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,5-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida,
 3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida,
 3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenilacetamida,
 4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-fluoro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,4,5-trifluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 5-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}piridin-3-carboxamida,
 3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 2-(3-clorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida,
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

Un aspecto del compuesto de la presente invención es un medicamento que contiene al menos uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en esta memoria descriptiva, como ingrediente activo.

Un aspecto del compuesto de la presente invención es un medicamento que contiene al menos uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que sirven como antagonista del receptor de MCH descritos en esta memoria descriptiva, como ingrediente activo.

Un aspecto del compuesto de la presente invención es un medicamento profiláctico o terapéutico que contiene al menos uno de los compuestos, sales o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo descritos en esta memoria descriptiva, como ingrediente activo, para la depresión, los trastornos de ansiedad (tales como el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo o el trastorno de ansiedad social), el trastorno de déficit de atención, la manía, la enfermedad maníaco-depresiva, la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, el estrés, los trastornos del sueño, los ataques, el deterioro de la memoria, el deterioro cognitivo, la demencia, la amnesia, el delirio, la obesidad, los trastornos alimentarios, los trastornos del apetito, la hiperfagia, la bulimia, la cibofobia, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la dislipidemia, el infarto de miocardio, el trastorno del movimiento (p. ej., enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsiones o temblor), el abuso de drogas, la adicción a las drogas o la disfunción sexual.

Un aspecto preferible es un fármaco profiláctico o terapéutico que contiene al menos uno de los compuestos, sal o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en esta memoria descriptiva, como ingrediente activo, para la depresión y los trastornos de ansiedad. Como otro aspecto se encuentra un fármaco profiláctico o terapéutico que contiene al menos uno de los compuestos, sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en esta memoria descriptiva, como ingrediente activo, para la obesidad, los trastornos alimentarios, los trastornos del apetito, la hiperfagia, la bulimia y la cibofobia.

Un compuesto preferible de la presente invención tiene una excelente acción antagonista sobre el receptor de MCH; sin embargo, tiene una baja afinidad de unión a un canal de hERG. El compuesto que tiene una afinidad de unión fuerte al canal de hERG, puede presentar el riesgo de producir un efecto secundario sobre el sistema cardiovascular. Por lo tanto, se espera que el compuesto que tiene la acción anterior muestre una excelente eficacia como fármaco y posea una elevada seguridad.

El compuesto (I) de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo se pueden sintetizar por medio de diversos procedimientos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Sus ejemplos incluyen los métodos de producción descritos más abajo; sin embargo, la presente invención no está limitada a estos. Además, en los siguientes esquemas de reacción, R, X, Y, Z, W, A¹, A², A³ y Cy se definen como antes.

El "disolvente inerte" representa, por ejemplo, disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y piridina; disolventes hidrocarbonados tales como hexano, pentano y ciclohexano; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; éteres disolventes tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; ésteres disolventes tales como acetato de etilo y formiato de etilo; alcoholes disolventes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico y etilenglicol; cetonas disolventes tales como acetona y metil etil cetona; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos disolventes tales como dimetilsulfóxido; nitrilos disolventes tales como acetonitrilo y propionitrilo; agua; y mezclas homogéneas y no homogéneas de estos disolventes. Estos disolventes inertes se seleccionan apropiadamente dependiendo de diversas condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica.

La "base" representa, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como amiduro de sodio, diisopropilamiduro de litio, dicitclohexilamiduro de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de potasio; alcóxidos inferiores de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; alquil litios tales como butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio y metil litio; hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de bario; carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; aminas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN) y N,N-dimetilanilina; y compuestos heterocíclicos alcalinos tales como piridina, imidazol y 2,6-lutidina. Estas bases se seleccionan apropiadamente dependiendo de diversas condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica.

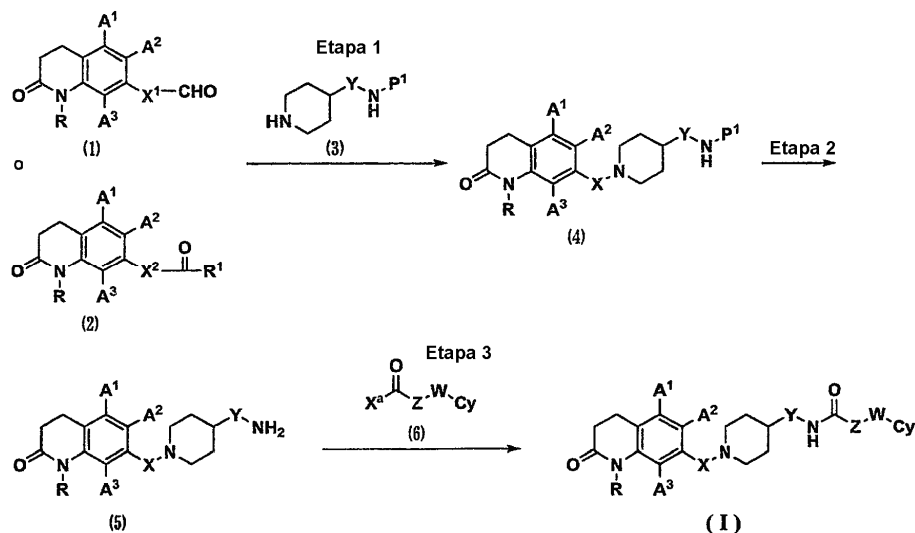
El "ácido" representa, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y ácido acético. Estos ácidos se seleccionan apropiadamente dependiendo de diversas condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica.

[Método de Producción 1]

El compuesto (I) de la presente invención se puede producir por medio del método mostrado en el Esquema 1.

(Esquema 1)

[Fórmula 4]



donde

X¹ representa un enlace o un grupo alquileo C1-C5;

X² representa un enlace o un grupo alquileo C1-C4;

Xᵃ representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

R¹ representa un grupo alquilo C1-C5;

con la condición de que, la suma de átomos de carbono de X² y R¹ es de 1 a 5; y

P¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxi-carbonilo, un grupo acetilo o un grupo bencilo (véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, INC.).

Etapa 1: Un compuesto carbonílico (1) o (2) y un compuesto amínico (3) se someten a una reacción de aminación reductiva utilizando un agente reductor en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de un ácido. Como resultado, se puede obtener un compuesto (4). (véase Comprehensive Organic Transformaciones, 1989, VCH Publishers, INC.). El compuesto carbonílico (1) o (2) utilizado en la presente memoria está disponible en forma de un compuesto asequible comercialmente o un compuesto conocido. Además, el compuesto carbonílico (1) o (2) se puede sintetizar mediante el uso de diversos procedimientos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica a partir de compuestos asequibles comercialmente o compuestos conocidos. El agente reductor utilizado en la presente memoria es, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y borohidruro de sodio.

Etapa 2: El grupo protector P¹ del grupo amino del compuesto (4) se elimina mediante el uso de diversos procedimientos de síntesis orgánica conocidas por los expertos en la técnica (véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, INC.). Como resultado, se puede obtener un compuesto amínico (5). Además, también en el caso de un compuesto (3) donde P¹ es un átomo de hidrógeno, se puede obtener directamente un compuesto amínico (5) llevando a cabo la misma reacción de aminación reductiva que en la Etapa 1.

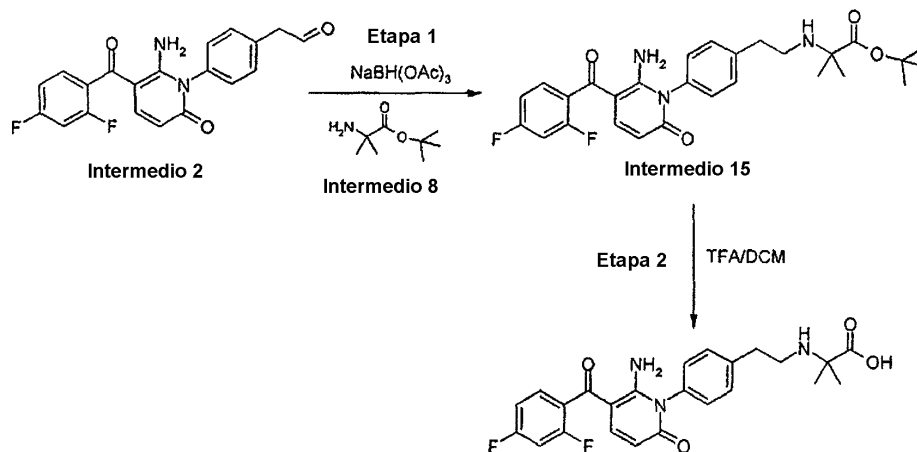
Etapa 3: El compuesto amínico (5) y un compuesto haluro de ácido (6) donde Xᵃ es un átomo de halógeno o un compuesto ácido carboxílico (6) donde Xᵃ es un grupo hidroxilo se someten a una reacción de amidación en un disolvente inerte, y en presencia o ausencia de una base. Como resultado, se puede obtener el compuesto de la presente invención (I). El compuesto haluro de ácido (6) o el compuesto ácido carboxílico (6) está disponible en forma de un compuesto asequible comercialmente o un compuesto conocido. Además, el compuesto haluro de ácido (6) o el compuesto ácido carboxílico (6) se puede sintetizar mediante el uso de diversos procedimientos de síntesis orgánica conocidas por los expertos en la técnica a partir de compuestos asequibles comercialmente o compuestos conocidos. La reacción de amidación utilizada en la presente memoria hace referencia a una reacción de amidación en la que se utiliza un agente condensante tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, difenilfosforilazida o carbonildiidimidazol, en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de una base, o una reacción de amidación a través de un anhídrido de ácido mixto en la que utiliza clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo, cloruro de pivaloilo, o similares (véase Fundamental and Experiment of Peptide Synthesis, 1985, Maruzen Co., Ltd.). En la reacción amidación en la que se utiliza un agente condensante de la presente

memoria, si fuera necesario, se puede utilizar un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol.

Además, un compuesto carbonílico, que es una sustancia de partida en el Esquema 1, se puede producir en forma de un compuesto (11) o (13) por medio del método mostrado en el Esquema 2.

(Esquema 2)

[Fórmula 5]



Esquema 12

donde R^2 representa un grupo alquilo C1-C6,

Etapa 4: Un compuesto ácido carboxílico (7) se somete a la reacción de Friedel-Crafts en presencia de un catalizador ácido. Como resultado, se puede obtener un compuesto carbonílico (8). El catalizador ácido utilizado en la presente memoria hace referencia a triclورو de aluminio, ácido clorosulfúrico y ácido polifosfórico (véase Tetrahedron, 2007, Vol. 63, págs. 389-395).

Etapa 5: Un compuesto carbonílico (8) se somete a la reacción de Schmidt (véase Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, 2005, Elsevier, INC., o Patente de los Estados Unidos Núm. 2006/0063799) utilizando azida de sodio o similares en presencia de un catalizador ácido tal como ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico y tetracloruro de titanio. Como resultado, se puede obtener un compuesto amídico (9).

Etapa 6: El compuesto (9) se hace reaccionar con cianuro de cinc, cianuro de cobre, cianuro de potasio, o similares en presencia o ausencia de un catalizador de paladio. Como resultado, se puede obtener un compuesto de nitrilo (10) (véase, Tetrahedron, 2006, vol. 62, págs. 4705-4708).

Etapa 7: El compuesto de nitrilo (10) se reduce en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador metálico. Como resultado, se puede obtener un compuesto carbonílico (11) (véase Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC., o la Publicación Internacional WO1996/20180). Como catalizador metálico, se utilizan níquel Raney y dicloruro de estaño etc.

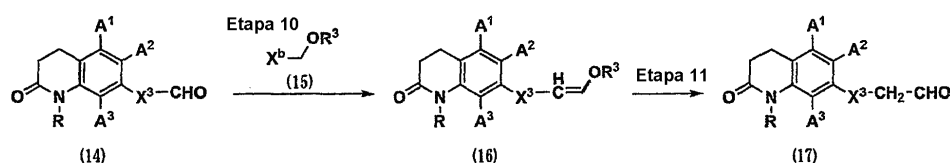
Etapa 8: El compuesto de nitrilo (10) se puede convertir en a compuesto de nitrilo (12) por medio de diversas reacciones de alquilación conocidas por los expertos en la técnica (véase Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC.).

Etapa 9: El compuesto de nitrilo (12) se puede convertir en un compuesto carbonílico (13) de la misma manera que en la Etapa 7.

Además, el compuesto carbonílico (1), que es una sustancia de partida en el Esquema 1, se puede producir en forma de un compuesto carbonílico (17) por medio del método mostrado en el Esquema 3.

(Esquema 3)

[Fórmula 6]



donde

X^3 representa un enlace o un alquileo C_1-C_4 ;

X^b representa un grupo utilizado en el reactivo de Wittig o el reactivo de Horner-Emmons (tal como una sal de fosfonio o un diéster de ácido fosforoso etc.); y

R^3 representa un grupo alquilo C_1-C_6 .

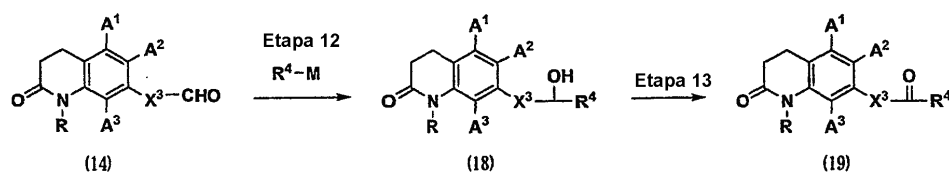
Etapa 10: El compuesto carbonílico (14) se hace reaccionar con el reactivo de Wittig o el reactivo de Horner-Emmons (15) en un disolvente inerte y en presencia de una base (véase Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC.). Como resultado, se puede obtener un compuesto olefínico (16).

Etapa 11: El compuesto olefínico (16) se puede convertir en un compuesto carbonílico (17) por medio de diversas reacciones de hidrólisis conocidas por los expertos en la técnica (véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, INC.).

Además, un compuesto carbonílico (1), que es una sustancia de partida en Esquema el 1, se puede producir en forma de un compuesto carbonílico (19) por medio del método mostrado en el Esquema 4.

(Esquema 4)

[Fórmula 7]



donde

X^3 se define como antes;

R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_5 ;

con la condición de que, la suma de átomos de carbono de X^3 y R^4 es de 1 a 5; y

M representa un metal que se va a utilizar en una reacción de alquilación. El metal utilizado en la presente memoria representa, por ejemplo, un metal tal como haluro de litio y haluro de magnesio etc.

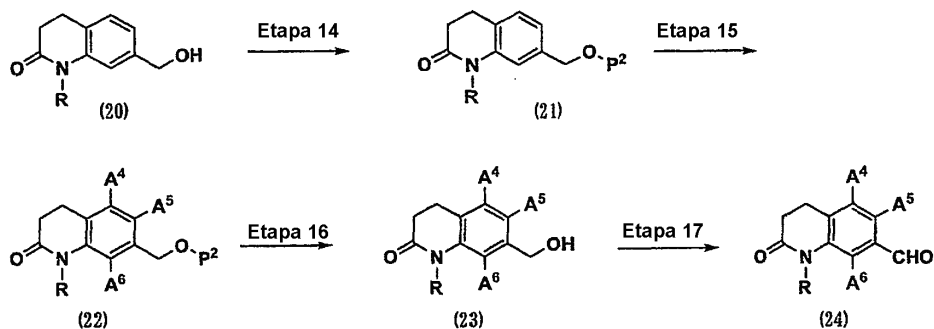
Etapa 12: El compuesto carbonílico (14) se somete a una reacción de alquilación utilizando un reactivo metálico orgánico representado por la fórmula R^4-M (véase Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC.) en un disolvente inerte. Como resultado, se puede obtener compuesto alcohólico (18).

Etapa 13: El compuesto alcohólico (18) se puede convertir en un compuesto carbonílico (19) por medio de una reacción de oxidación conocida por los expertos en la técnica (véase Oxidations in Organic Chemistry, 1990, American Chemical Society) en un disolvente inerte. La oxidación reacción conocida por los expertos en la técnica hace referencia, por ejemplo, a una reacción de oxidación con ácido crómico utilizando dicromato de piridinio o clorocromato de piridinio etc., una reacción de oxidación con manganeso utilizando dióxido de manganeso etc., una reacción de oxidación con dimetilsulfóxido utilizando cloruro de oxalilo (oxidación de Swern) o dicitohexilcarbodiimida (oxidación de Moffatt) etc. como agente de activación, una reacción de oxidación con 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (oxidación TEMPO) utilizando un co-oxidante tal como hipoclorito de sodio o una reacción de oxidación utilizando el reactivo de Dess-Martin.

Además, un compuesto (24), que es un compuesto carbonílico (1) que sirve como sustancia de partida en el Esquema 1, donde al menos uno de A^1 , A^2 y A^3 es un átomo de halógeno, se puede producir por medio del método mostrado en el Esquema 5.

(Esquema 5)

[Fórmula 8]



donde

A⁴, A⁵ y A⁶, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

con la condición de que al menos uno de A⁴, A⁵ y A⁶ representa un átomo de halógeno;

P² representa un grupo protector de un grupo hidroxilo tal como un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo bencilo (véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, INC.).

Etapa 14: El grupo hidroxilo de un compuesto alcohólico (20) se protege con un grupo protector tal como un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo bencilo (véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, INC.). Como resultado, se puede obtener un compuesto (21).

Etapa 15: El compuesto (21) se convierte en un compuesto (22) que tiene un sustituyente halógeno en un anillo aromático por medio de diversas reacciones de halogenación conocidas por los expertos en la técnica (véase Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC. o Tetrahedron Letters 1999, vol. 40, págs. 2673-2676).

Etapa 16: El grupo protector P² del compuesto (22) se elimina por medio del uso de diversos procedimientos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica (véase Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, INC.). Como resultado, se puede obtener un compuesto alcohólico (23).

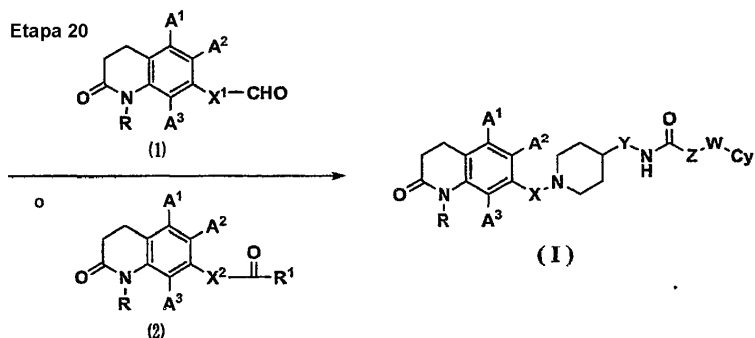
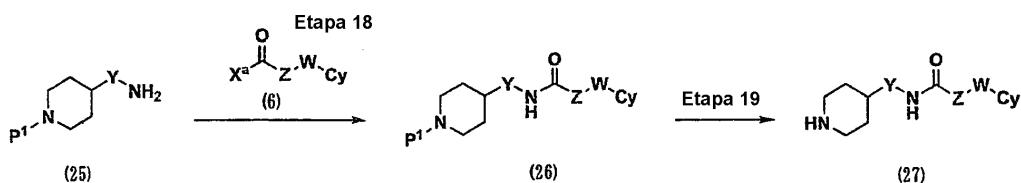
Etapa 17: El compuesto alcohólico (23) se puede convertir en el compuesto carbonílico (24) en el mismo método que en la Etapa 13.

[Método de producción 2]

El compuesto (I) de la presente invención se puede producir por medio del método mostrado en el Esquema 6.

(Esquema 6)

[Fórmula 9]



donde X^1 , X^2 , X^a , R^1 y P^1 se definen como antes.

Etapla 18: Un compuesto (25) se puede convertir en un compuesto (26) en el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Esquema 1.

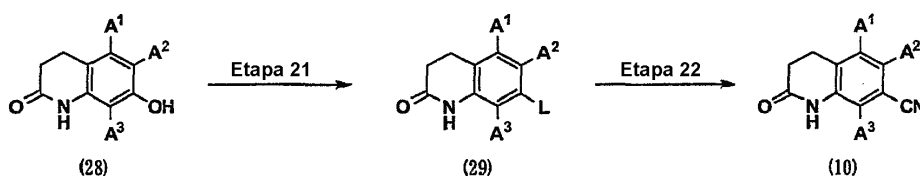
Etapla 19: El compuesto (26) se puede convertir en un compuesto (27) en el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Esquema 1. Además, también en el caso de un compuesto (25) donde P^1 es un átomo de hidrógeno, se realiza la misma reacción de amidación que en la Etapa 3 del Esquema 1. Como resultado, el compuesto (27) se puede obtener directamente.

Etapla 20: El compuesto carbonílico (1) o (2) se somete a la reacción de aminación reductiva con el compuesto amínico (27) en el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Esquema 1. Como resultado, se puede obtener el compuesto (I) de la presente invención.

Además, el compuesto de nitrilo (10) en Esquema 2 se puede producir a partir de un compuesto fenólico (28) por medio del método mostrado en el Esquema 7.

(Esquema 7)

[Fórmula 10]



donde L representa un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo etc.

Etapla 21: El compuesto fenólico (28) utilizado en la presente memoria está disponible en forma de un compuesto asequible comercialmente o de un compuesto conocido. Además, el compuesto fenólico (28) se puede sintetizar mediante el uso de diversos procedimientos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica a partir de compuestos asequibles comercialmente o de compuestos conocidos. Cuando L representa un átomo de halógeno, se puede obtener un compuesto (29) llevando a cabo la reacción de halogenación del grupo hidroxilo del compuesto (28) con un agente halogenante tal como bromo o cloruro de oxalilo en un disolvente inerte en presencia de trimetilfosfina, tributilfosfina, trietilfosfina o similares, o llevando a cabo la reacción de halogenación del grupo hidroxilo con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo u oxicloruro de fósforo en un disolvente inerte o sin un disolvente en presencia o ausencia de una base. Alternativamente, cuando L representa un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo, el compuesto (29) se puede obtener haciendo reaccionar el grupo hidroxilo del compuesto (28) con cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, N-fenilbis(trifluorometanosulfonilamida) o cloruro de p-toluenosulfonilo, por ejemplo, en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base. [véase Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, Inc.].

Etapla 22: El compuesto (29) se puede convertir en el compuesto de nitrilo (10) en el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Esquema 2.

Cuando el compuesto (I) de la presente invención forma una sal y se utiliza como medicamento, la sal es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. En cuanto a la sal se puede utilizar una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como un hidrócloruro, un sulfato, un hidrobromato, un nitrato o un fosfato; o una sal con un ácido orgánico tal como un acetato, un oxalato, un lactato, un citrato, un malato, un tartrato, un maleato, un fumarato, un succinato, un ácido metanosulfónico, un etanosulfonato, un bencenosulfonato o un p-toluenosulfonato; sin embargo, la sal farmacéuticamente aceptable no está limitada a estas.

Además, en cuanto a la sal farmacéuticamente aceptable, se pueden mencionar una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de bario), una sal con una base inorgánica tal como una sal de aluminio o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina o N,N-dibenciletilendiamina.

Cuando el compuesto (I) de la presente invención incluye un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero y un isómero rotacional, están incluidos un único compuesto o una mezcla de los mismos en el compuesto de la presente invención. Además, cuando el compuesto (I) de la presente invención forma un hidrato o un solvato, estos también están incluidos en el alcance de la presente invención. Además, el compuesto (I) de la presente invención

se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, D, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{125}I etc.).

El antagonista del receptor de MCH y el medicamento de la presente invención son producidos cada uno a partir del compuesto (I) de la presente invención, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptables individualmente o junto con un portador farmacológicamente aceptable en una preparación mediante un método bien conocido. En cuanto al portador farmacológicamente aceptable, se pueden mencionar diferentes tipos de sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas comúnmente utilizadas como materiales para preparaciones. Por ejemplo, se puede mencionar un excipiente que se va a utilizar en preparaciones sólidas (por ejemplo, lactosa, azúcar refinado, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico ligero), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal), un aglutinante (por ejemplo, celulosa cristalina, azúcar refinado, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), un disgregante (por ejemplo, sacarosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, sal de sodio de carboximetilalmidón, hidroxipropilcelulosa con un bajo grado de sustitución), o un disolvente que se va a utilizar en preparaciones líquidas (por ejemplo, agua para inyectables, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz), un agente de solubilización (por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio), un agente de suspensión (por ejemplo, un tensioactivo tal como esteariltrietaolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropianto de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y monoestearato de glicerina, o un polímero hidrófilo tal como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa), un agente de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol), un tampón (por ejemplo, un fosfato, un acetato, un carbonato, un citrato) o un agente anestésico (por ejemplo, alcohol bencílico) etc. Además, al producir una preparación, se puede utilizar, si fuera necesario, un agente antiséptico (por ejemplo, paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico), un antioxidante (por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico), un colorante, un edulcorante, un adsorbente y un agente humectante etc.

El antagonista del receptor de MCH y el medicamento de la presente invención se pueden administrar oralmente o parenteralmente (por ejemplo, inyección intravenosa, local, rectal). Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos de película), polvos, gránulos, formulaciones espolvoreables, trociscos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), líquidos, inyectables (por ejemplo, una inyección subcutánea, una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, una inyección intraperitoneal), preparaciones externas (por ejemplo, un agente para la administración transnasal, una preparación transdérmica, una pomada, una crema), supositorios (por ejemplo, un supositorio rectal, un supositorio vaginal), agentes de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida), minigránulos y gotas. Todos pueden ser producidos mediante técnicas de preparación comunes (por ejemplo, los métodos descritos en la 15ª Pharmacopoeia Japonesa revisada).

La dosis del antagonista del receptor de MCH y el medicamento de la presente invención se selecciona apropiadamente dependiendo de la diana de la administración, de la ruta de administración, de la enfermedad, de la edad del paciente, del peso corporal y de los síntomas. Por ejemplo, cuando se trata un paciente adulto, la dosis es de 1 a 2000 mg por día. La dosis se administra de una vez o separada en porciones por día.

Cuando el antagonista del receptor de MCH se utiliza como ingrediente activo de un medicamento, se debe observar que se pretende aplicarlo no solamente a seres humanos si no también a otros mamíferos. Por ejemplo, de acuerdo con los recientes progresos en el campo de la asistencia sanitaria a animales, se considera que el antagonista del receptor de MCH se puede utilizar para tratar la obesidad de animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros) y también se puede utilizar para otros animales domésticos (por ejemplo, animales comestibles tales como vacas, volatería, peces) cuyas enfermedades o trastornos no son conocidos.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá más específicamente por medio de los siguientes ejemplos; sin embargo, no se debe considerar que estos ejemplos sean limitantes de la invención y se pueden modificar dentro del alcance de la invención.

La "temperatura ambiente" referida en los ejemplos, representa de 0°C a 40°C. El "gel de sílice 60 N" y "Chromatorex NH" utilizados en la purificación mediante el empleo de la cromatografía en columna fueron asequibles comercialmente de Kanto Chemical Co., Inc. y Fuji Silysia, respectivamente.

En los ejemplos, los datos que fueron medidos por el equipamiento fueron medidos por el siguiente equipo de medición.

Espectro MS: Shimadzu LCMS-2010EV o Micromass Platform LC

Espectro RMN: 600 MHz (JNM-ECA 600, JEOL Ltd.) o 200 MHz (GEMINI 2000/200, Varian Inc.)

Los compuestos de los ejemplos fueron denominados de acuerdo con ACD/Name (ACD/Labs 11.00, Advanced

Chemistry Development Inc.).

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos se muestran más abajo:

Ac₂O (anhídrido acético), AcOH (ácido acético), APCI (ionización química a presión atmosférica), s ancho (singlete ancho), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CHCl₃ (cloroformo), CH₃CN (acetonitrilo), d (doblete), dd (doblete doble), ddd (doblete doble de dobletes), DMAP (N,N-dimetil-4-aminopiridina), DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), dt (tripleto doble), EDC [1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida], EI (ionización electrónica), ESI (ionización por electropulverización), Et₃N (triethylamina), Et₂O (éter dietílico), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), H (protón), HCl (hidrocloruro o ácido clorhídrico), H₂O (agua), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), Hz (hertzios), IPA (alcohol isopropílico), IPE (éter isopropílico), J (constante de acoplamiento), K₂CO₃ (carbonato de potasio), m (multiplete), MeI (yoduro de metilo), MeMgBr (bromuro de metilmagnesio), MeOH (metanol), MeOH-d₄ (metanol deuterado), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MnO₂ (dióxido de manganeso), MS (espectrometría de masas), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NaH (hidruro de sodio), NaHCO₃ (hidrogenocarbonato de sodio), Na₂SO₄ (sulfato de sodio), NH₄Cl (cloruro de amonio), RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro de sodio), NaNH₂ (amiduro de sodio), NaOH (hidróxido de sodio), Pd₂(dba)₃ [tris(dibencilidenacetona)dipaladio], Ph₃PCH₂Ome•Br [bromuro de (metoximetil)trifenilfosfonio], iPr₂Net (diisopropiletilamina), c (cuartete), s (singlete), t (tripleto), td (doblete triple), THF (tetrahidrofurano), TMEDA (tetrametiletilendiamina), v/v (volumen/volumen), Xantfos [4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno].

Ejemplo 1: Síntesis de 3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

Etapa 1-1: A ácido clorosulfúrico (1,19 L) se le añadió ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (91,1 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 2 horas. A H₂O (2,00 L), se le añadió lentamente la mezcla de reacción enfriando con hielo, y se extrajo 6 veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió MeOH y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se obtuvo una sustancia sólida mediante filtración para producir un sólido A. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el sólido B se obtuvo de la misma manera. Después de eso, el producto filtrado se concentró de nuevo a presión reducida y el sólido C se obtuvo de la misma manera. Los sólidos A, B y C se combinaron para obtener 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (59,3 g, un sólido de color amarillo claro).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃, δ): 2,66-2,75 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 210 [M+H]⁺.

Etapa 1-2: A la solución en CHCl₃ (560 mL) del compuesto (39,5 g) obtenido en la Etapa 1-1 y ácido metanosulfónico (122 mL), se le añadió separadamente azida de sodio (36,5 g) en porciones enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. A H₂O (400 mL), la mezcla de reacción se añadió enfriando con hielo, se ajustó a pH 9 con agua amoniacal al 28% y se extrajo con CHCl₃ tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Después de eso, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano = 50/50 a 75/25; v/v). La sustancia sólida obtenida se suspendió en una solución de EtOAc/hexano (1/1; v/v) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se obtuvo una sustancia sólida mediante filtración para producir 7-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (15,5 g, un sólido de color amarillo claro).

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃, δ): 2,59-2,68 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 6,91-7,16 (m, 3H), 8,27 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 226 [M+H]⁺.

Etapa 1-3: A una solución en DMF (14,5 mL) del compuesto (3,00 g) obtenido en la Etapa 1-2, se le añadieron cianuro de cinc (1,04 g), Pd₂(dba)₃ (122 mg), Xantfos (154 mg) y TMEDA (590 µL) y la mezcla se agitó bajo radiación de microondas (180°C) durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió CHCl₃ y la mezcla se filtró con Celite y se lavó con DMF. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano = 50/50 a 100/0; v/v). A la sustancia sólida obtenida, se le añadió EtOAc a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se obtuvo una sustancia sólida mediante filtración y se lavó con EtOAc para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonitrilo (15,5 g, un sólido de color amarillo claro).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃, δ): 2,64-2,68 (m, 2H), 3,00-3,04 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 8,46 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 173 [M+H]⁺.

Etapa 1-4: A una solución en ácido fórmico (250 mL) del compuesto (32,6 g) obtenido en la Etapa 1-3, se le añadió catalizador de níquel Raney (50,0 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción con Celite, el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se ajustó a pH 6 y se filtró para obtener el sólido A. El producto filtrado se extrajo tres veces con CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo y el sólido A se combinaron y se suspendieron en una mezcla disolvente de EtOAc/CHCl₃/acetona (10/10/1; v/v/v) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se filtró para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído (19,8 g, un sólido de color amarillo claro).

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃, δ): 2,65-2,76 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 1H), 9,13

(s ancho, 1H), 9,95 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 176 [M+H]⁺.

Etapas 1-5: Una solución del compuesto (19,8 g) obtenido en la Etapa 1-4 y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (24,8 g) en CHCl₃ (450 mL) se agitó a 70°C durante 1,5 horas y se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. Después de eso, se añadió a la mezcla NaBH(OAc)₃ (35,9 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y a continuación se separaron una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa se extrajo tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: MeOH/CHCl₃ = 33/66 a 100/0; v/v) para obtener {1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (37,8 g, un sólido incoloro).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃, δ): 1,35-1,51 (m, 11H), 1,82-1,96 (m, 2H), 2,07 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,49-2,66 (m, 2H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,29-3,55 (m, 3H), 4,48 (s ancho, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,37 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 360 [M+H]⁺.

Etapas 1-6: A una solución en EtOAc (130 mL) del compuesto (37,8 g) obtenido en la Etapa 1-5, se le añadió enfriando con hielo una solución 4 M de HCl/EtOAc (263 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (200 mL) y se filtró para obtener un sólido. Al sólido, se le añadieron CHCl₃ (200 mL) y H₂O (200 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de separar una capa acuosa y una capa orgánica, la capa acuosa se lavó con CHCl₃ dos veces. A la capa acuosa, se le añadió una solución acuosa 2 M de NaOH para ajustar a pH 10 y después de eso la solución se extrajo 30 veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (Chromatorex NH, fase móvil: MeOH/CHCl₃ = 1/4; v/v) para obtener 7-[(4-aminopiperidin-1-il)metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (17,9 g, un sólido incoloro).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃, δ): 1,32-1,49 (m, 2H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 2H), 2,54-2,70 (m, 3H), 2,80 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,28 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 260 [M+H]⁺.

Etapas 1-7: A una solución en CHCl₃ (5,00 mL) solución del compuesto (250 mg) obtenido en la Etapa 1-6, se le añadieron iPr₂NEt (370 µL) y cloruro de 3-metoxibenzoilo (180 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la solución se extrajo con CHCl₃ cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna [(gel de sílice 60 N, fase móvil: MeOH/CHCl₃ = 0/100 a 10/90; v/v) y (Chromatorex NH, fase móvil: CHCl₃) por este orden] para obtener un sólido. Al sólido obtenido, se le añadió IPA a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora, se filtró y se lavó con IPA y hexano para obtener el compuesto del título (159 mg, un sólido incoloro).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃, δ): 1,48-1,62 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,94-4,05 (m, 1H), 6,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,85 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de monohidrocloreto de 3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida, monohidrato

A una suspensión EtOAc (1,70 mL) del compuesto (167 mg) obtenido en la Etapa 1-7, se le añadió una solución 4 M de HCl/EtOAc (140 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se filtró para obtener el compuesto del título (160 mg, un sólido incoloro).

RMN H¹ (600 MHz, MeOH-d₄, δ): 1,98 (s ancho, 2H), 2,18 (s ancho, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,03-3,19 (m, 2H), 3,50 (s ancho, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,11 (s ancho, 1H), 4,23 (s ancho, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H); ESI/APCI MS m/z 394 [M(libre)+H]⁺.

El compuestos del Ejemplo 3 al Ejemplo 30 se obtuvieron en el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

[Tabla 1-1]

Tabla 1

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
3	3-fluoro-N-{1[2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 1,46-1,59 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 4H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,47 (td, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H), 10,00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 382 [M+H] ⁺ .

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
4	3,5-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1,45-1,57 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5	3,4-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1,46-1,57 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 8,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
6	4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,51-1,62 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,94-4,07 (m, 1H), 6,01 (s ancho, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7,5,0 Hz, 2H); ESI/APCI MS m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7	3-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,55-1,65 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,78-2,90 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,95-4,08 (m, 1H), 6,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 1-2]

Núm. de Ejemplo	Nombre de Compuesto	Datos de las propiedades físicas
8	3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,48-1,57 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 2H), 2,79-2,88 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,94-4,07 (m, 1H), 5,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,50 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,57-1,64 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 6,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (s ancho, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10	3,5-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,61-1,68 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 6,61 (s ancho, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,21 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
11	4-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,52-1,61 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,84-2,86 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 6,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,59-1,69 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,88-2,90 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,97-4,07 (m, 1H), 6,54-6,60 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 1-3]

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
13	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometoxi)benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,55-1,65 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,94-2,96 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 1H), 6,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 8,11 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 448 $[M+H]^+$.
14	4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,53-1,61 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 6,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 $[M+H]^+$.
15	4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,62-1,70 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,14 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 4,01-4,08 (m, 1H), 6,79-6,89 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,56 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 450 $[M+H]^+$.
16	4-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,51-1,58 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,59-2,63 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 6,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 378 $[M+H]^+$.
17	3-fluoro-4-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,51-1,64 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,07-2,19 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 6,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 8,07 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 $[M+H]^+$.

5

[Tabla 1-4]

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
18	3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,66-1,79 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,87-2,98 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 4,03-4,12 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 450 $[M+H]^+$.
19	3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,50-1,59 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,94-4,04 (m, 1H), 5,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,63 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 424 $[M+H]^+$.
20	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,52-1,62 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (s ancho, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H); ESI/APCI MS m/z 432 $[M+H]^+$.

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
21	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-4-(trifluorometoxi)benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,50-1,59 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,58-2,61 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 2H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,96-4,00 (m, 1H), 6,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H); ESI/APCI MS m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
22	4-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,60-1,67 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,59-2,63 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,11 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 1-5]

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
23	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,51-1,61 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,97-4,06 (m, 1H), 6,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,68-7,78 (m, 3H); ESI/APCI MS m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
24	2-(4-fluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,28-1,39 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,73-3,84 (m, 1H), 5,19-5,26 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,54 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
25	2-(3-metoxifenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,28-1,38 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,73-3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,24-5,32 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,73-6,92 (m, 4H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,64 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
26	2-(4-metoxifenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,24-1,34 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 12,6, 3,4 Hz, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 5,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,83-6,88 (m, 3H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,94 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenilacetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,31-1,41 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,07 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 6H), 7,27-7,38 (m, 4H), 8,09 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 1-6]

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
28	4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,55-1,66 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 6,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
29	3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,56-1,67 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 6,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,09 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
30	3-fluoro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,50-1,60 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69-6,76 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,65 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

- 5 A una solución en DMF (2,50 mL) del compuesto (250 mg) obtenido en la Etapa 1-6, se le añadieron ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (191 mg), Et_3N (320 μL), $\text{HOBT}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (222 mg) y $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (222 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la solución se extrajo cuatro veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna [(gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $10/90$; v/v) y (Chromatorex NH, fase móvil: CHCl_3) por este orden]. Al residuo, se le añadió IPA a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora. Se obtuvo un precipitado mediante filtración y se lavó con IPA y hexano para obtener el compuesto del título (263 mg, un sólido incoloro).
- 10 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,53-1,64 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,93-4,04 (m, 1H), 6,18 (s ancho, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,6, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 7,83-7,95 (m, 2H); ESI/APCI MS m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15

Los compuestos de los Ejemplos 32 a 47 se obtuvieron en el mismo procedimiento que en el Ejemplo 31.

20

[Tabla 2-1]

Tabla 2

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
32	3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,54-1,64 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 5H), 2,81-2,90 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,96-4,10 (m, 1H), 6,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
33	3,4,5-trifluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,52-1,63 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 2H), 2H), 3,44 (s, 2H), 3,92-4,05 (m, 1H), 6,16 (s ancho, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,74 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
34	3-etoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,07 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,98-6,05 (m, 1H), 6,74 (s ancho, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,60 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
35	4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,55-1,63 (m, 2H), 2,03-2,05 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,47 (s ancho, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98-4,05 (m, 1H), 6,07 (s ancho, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,22 (s ancho, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (s ancho, 1H); EST/APCI MS m/z 412 $[M+H]^+$.
36	3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,54-1,64 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 2,92-2,99 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 6,24 (s ancho, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,81 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 416 $[M+H]^+$.

[Tabla 2-2]

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
37	3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,58-1,69 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,97-4,09 (m, 1H), 6,53 (s ancho, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05-8,06 (m, 2H), 8,15 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 389 $[M+H]^+$.
38	6-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}piridin-3-carboxamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,64-1,76 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 4,02-4,12 (m, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,13 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,70 (s ancho, 1H), 8,96 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 399 $[M+H]^+$.
39	3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,52-1,65 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 6,21-6,28 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 428 $[M+H]^+$.
40	2-(3-fluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,31-1,40 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,58-2,63 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 1H), 5,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95-7,03 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,89 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 $[M+H]^+$.
41	2-(2-metoxifenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,24-1,33 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,53-5,60 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 $[M+H]^+$.

[Tabla 2-3]

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
42	2-(3,4-difluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,33-1,43 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,59-2,63 (m, 2H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,39 (s ancho, 2H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 1H), 5,39 (s ancho, 1H), 6,71 (s ancho, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 3H), 7,63 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
43	4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,50-1,61 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 6,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
44	2-(2-fluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,28-1,43 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,83-3,00 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,74-3,82 (m, 1H), 5,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,56 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
45	2-(4-clorofenil)-2-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}propanamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,21-1,30 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 4,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,68 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
46	2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-[1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il]acetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,45-1,55 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 2-4]

Núm. de Ejemplo	Nombre de compuesto	Datos de las propiedades físicas
47	2-(3-clorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,45-1,55 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,84-3,96 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,53 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 48: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

10 Etapa 48-1: A una solución en DMF (20 mL) del compuesto (1,25 g) obtenido en la Etapa 1-3, se le añadió NaH (0,29 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió MeI (1,12 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano = 30/70 a 50/50; v/v) para obtener 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonitrilo (0,94 g, un sólido incoloro).

15 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,64-2,73 (m, 2H), 2,92-3,04 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H); EI MS m/z 186 $[\text{M}]^+$.

20 Etapa 48-2: A partir del compuesto (0,92 g) obtenido en la Etapa 48-1, se obtuvo 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído (0,93 g, un aceite de color amarillo claro) en el mismo procedimiento que en la Etapa 1-4,

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,69-2,75 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 10,02 (s, 1H); EI MS m/z 189 $[\text{M}]^+$.

Etapa 48-3: A una solución en CHCl_3 (20 mL) del compuesto (0,93 g) obtenido en la Etapa 48-2, se le añadió piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,82 g) y AcOH (0,27 g), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,30 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de añadir una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se separaron una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (Chromatorex NH, fase móvil: EtOAc/hexano = 50/50; v/v) para obtener {1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (0,78 g, amorfo incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,37-1,44 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,07-2,13 (m, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,42-3,55 (m, 3H), 4,44 (s ancho, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 48-4: A partir del compuesto (0,77 g) obtenido en la Etapa 48-3, se obtuvo 7-[(4-aminopiperidin-1-il)metil]-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,57 g, un sólido incoloro) en el mismo procedimiento que en la Etapa 1-6.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,33-1,45 (m, 2H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 48-5: A partir del compuesto (200 mg) obtenido en la Etapa 48-4 y ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (141 mg), se obtuvo el compuesto del título (183 mg, un sólido incoloro) en el mismo procedimiento que en el Ejemplo 31.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,51-1,58 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,18 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 5,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,6, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 6,9, 2,3 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-({1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}metil)benzamida

Etapa 49-1: A partir del compuesto (0,87 g) obtenido en la Etapa 1-4 y (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,88 g), se obtuvo {1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de terc-butilo (0,68 g, un sólido incoloro) en el mismo procedimiento que en la Etapa 48-3.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,20-1,31 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,43-1,45 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 49-2: A partir del compuesto (0,66 g) obtenido en la Etapa 49-1, se obtuvo 7-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,35 g, amorfo incoloro) en el mismo procedimiento que en la Etapa 1-6.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,17-1,30 (m, 2H), 1,27-1,33 (m, 1H), 1,66-1,73 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,56-2,60 (m, 2H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 49-3: A partir del compuesto (211 mg) obtenido en la Etapa 49-2 y ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (145 mg), el compuesto del título (120 mg, un sólido incoloro) se obtuvo en el mismo procedimiento que en el Ejemplo 31.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,29-1,40 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 6,07-6,13 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,4, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 50: Síntesis de 3-metoxi-N-({1-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etil]piperidin-4-il}benzamida

Etapa 50-1: Una mezcla de $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMe}\cdot\text{Br}$ (4,97 g) que incluía NaNH_2 en THF (20 mL) se agitó enfriando con hielo durante 10 minutos. A la mezcla, se le añadió gota a gota lentamente una solución en THF (80 mL) del compuesto (1,00 g) obtenido en la Etapa 1-4. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la solución se extrajo una vez con EtOAc y dos veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano = 20/80 a 40/60; v/v) para obtener 7-(2-metoxietenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,60 g, un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,48-2,76 (m, 2H), 2,79-3,07 (m, 2H), 3,59-3,84 (m, 3H), 5,10-7,18 (m, 5H), 8,17-8,76 (m, 1H); ESI/APCI MS m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 50-2: A una solución en THF (11,8 mL) del compuesto (590 mg) obtenido en la Etapa 50-1, se le añadió HCl concentrado (8,9 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió K_2CO_3 saturado y la solución se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica se

secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para obtener (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acetaldehído (0,51 g, amorfo incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,60-2,70 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,57-3,76 (m, 2H), 6,58-7,20 (m, 3H), 9,72-9,77 (m, 1H); EI MS m/z 189 $[\text{M}]^+$.

Etapa 50-3: A una suspensión en DMF (780 mL) de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (78,0 g) y ácido 3-metoxibenzoico (65,2 g), se le añadieron Et_3N (130 mL), $\text{HOBt}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (71,7 g) y $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (82,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió H_2O (1,56 L) y la mezcla se agitó en un baño de agua durante 1,5 horas. El precipitado se filtró para obtener 4-[(3-metoxibenzoil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (126 g, una sustancia sólida incolora). A una suspensión en EtOAc (900 mL) del compuesto obtenido en el procedimiento anterior, se le añadió una solución 4 M de HCl/EtOAc (900 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después de eso, se añadieron CHCl_3 (2,00 L) y una solución acuosa 2 M de NaOH (1,00 L) al residuo y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se separó una capa acuosa de una capa orgánica y después de eso se extrajo dos veces con CHCl_3 (800 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener 3-metoxi-N-piperidin-4-ilbenzamida (87,8 g, un sólido de color amarillo claro).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,30-1,52 (m, 2H), 1,97-2,12 (m, 2H), 2,75 (dt, $J = 12,0, 2,4$ Hz, 2H), 3,11 (dt, $J = 12,8, 3,5$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,96-4,18 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,21-7,38 (m, 3H); ESI MS m/z 235, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 50-4: A partir del compuesto (0,51 g) obtenido en la Etapa 50-2 y el compuesto (0,57 g) obtenido en la Etapa 50-3, se obtuvo el compuesto del título (0,22 g, un sólido incoloro) en el mismo procedimiento que en la Etapa 48-3.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,50-1,62 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,54-2,65 (m, 4H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,88-2,99 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,79-6,86 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,80 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etil]piperidin-4-il}benzamida

Etapa 51-1: A una solución en THF (150 mL) del compuesto (1,25 g) obtenido en la Etapa 1-4, se le añadió una solución 3 M de MeMgBr en Et_2O y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se agitó durante una hora y a continuación se separó una capa orgánica. La capa acuosa se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. Después de eso, se añadió IPE al residuo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto precipitado se filtró para obtener 7-(1-hidroxietil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,02 g, un sólido de color amarillo claro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 4,81-4,91 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,57 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 51-2: A una solución en CHCl_3 (120 mL) del compuesto (1,00 g) obtenido en la Etapa 51-1, se le añadió MnO_2 (13,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $10/90$; v/v) para obtener 7-acetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,58 g, un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,56-2,62 (m, 3H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,51-7,65 (m, 1H), 8,18 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 51-3: A una solución en CHCl_3 (350 mL) de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (35,0 g), se le añadieron Et_3N (122 mL) y cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzoilo (37,1 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la solución se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener 4-[(3-cloro-4-fluorobenzoil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (62,0 g). A una suspensión en EtOAc (300 mL) del compuesto obtenido, se le añadió una solución 4 M de HCl/EtOAc (300 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió al residuo una solución acuosa 1 M de NaOH (300 mL) y la solución se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc/hexano (200 mL, 1/1; v/v) y la mezcla se agitó durante una hora. El precipitado se filtró para obtener 3-cloro-4-fluoro-N-piperidin-4-ilbenzamida (37,7 g, un sólido incoloro).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ): 1,30-1,53 (m, 2H), 1,94-2,12 (m, 2H), 2,75 (td, $J = 12,0, 2,4$ Hz, 2H), 3,10-3,14 (m, 2H), 3,93-4,17 (m, 1H), 5,87-6,09 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59-7,70 (m, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H); ESI MS m/z 257, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 51-4: A una solución en MeOH (15 mL) del compuesto (206 mg) obtenido en la Etapa 51-2, el compuesto (560 mg) obtenido en la Etapa 51-3 y AcOH (327 mg), se le añadió NaBH_3CN (274 mg) a

temperatura ambiente y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió NaBH_3CN (274 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 72 horas. Después de añadir una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se separaron una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna [(gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $20/80$; v/v) y (Chromatorex NH, fase móvil $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $10/90$; v/v) por este orden] para obtener el compuesto del título (7 mg, un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,30-1,37 (m, 3H), 1,44-1,64 (m, 2H), 1,89-2,20 (m, 4H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,72-3,07 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 8,7, 4,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,79 (s ancho, 1H), 7,85 (dd, $J = 6,9, 2,3$ Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52: Síntesis de N-{1-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida

Etapas 52-1: A una solución en MeOH (10,0 mL) del compuesto (1,00 g) obtenido en la Etapa 1-4, se le añadió NaBH_4 (216 mg) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se concentró a presión reducida. Después de eso, se añadió H_2O al residuo y la solución se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $10/90$; v/v) para obtener 7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (550 mg, un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,56-2,61 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,90 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 52-2: A una solución en CHCl_3 (30,0 mL), el compuesto (670 mg) obtenido en la Etapa 52-1, se le añadieron Ac_2O (536 μL), DMAP (20,0 mg) y Et_3N (1,05 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la solución se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $10/90$; v/v) para obtener acetato de (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilo (767 mg, un sólido de color amarillo claro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,09 (s, 3H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 52-3: A una solución en CH_3CN (22,0 mL) del compuesto (958 mg) obtenido en la Etapa 52-2, se le añadió bistetrafluoroborato de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (1,91 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $10/90$; v/v) para obtener el sólido A y el sólido B. A una solución en MeOH (2,00 mL) del sólido A, se le añadió K_2CO_3 (69,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió H_2O , la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a $15/85$; v/v) para obtener 8-fluoro-7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (37,0 mg, un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,63-2,66 (m, 2H), 2,98-3,01 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

De la misma manera, a partir del sólido B, se obtuvo 6-fluoro-7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (76,0 mg, una sustancia sólida incolora).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,60-2,62 (m, 2H), 2,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,38 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 52-4: A una solución de 8-fluoro-7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (39,0 mg) obtenida en la Etapa 52-3 en CHCl_3 (6,00 mL) y acetona (6,00 mL), se le añadió MnO_2 (152 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró con Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído (40,0 mg, un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2,68-2,71 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 10,29 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 52-5: A partir del compuesto (40,0 mg) obtenido en la Etapa 52-4 y 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (73,0 mg), se obtuvo un sólido en el mismo procedimiento que en la Etapa 1-5. Al sólido obtenido, se le añadió IPA a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora. El precipitado se filtró, se lavó con IPA y hexano para obtener el compuesto del título (8,0 mg, un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,47-1,60 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,87

(s ancho, 2H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,57 (s ancho, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,99 (s ancho, 1H), 5,91 (s ancho, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,51 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 53: Síntesis de N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida

Etapa 53-1: A partir de 6-fluoro-7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (76,0 mg) obtenido en la Etapa 52-3, se obtuvo 6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído (32,0 mg, un sólido incoloro) en el mismo procedimiento que en la Etapa 52-4,

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃, δ): 2,63-2,66 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 10,30 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 194 [M+H]⁺.

Etapa 53-2: A partir del compuesto (32,0 mg) obtenido en la Etapa 53-1 y 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (58,0 mg), se obtuvo el compuesto del título (38,0 mg, un sólido incoloro) en el mismo procedimiento que en la Etapa 52-5,

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃, δ): 1,51-1,62 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,59-2,63 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,52 (s ancho, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,00 (s ancho, 1H), 5,97 (s ancho, 1H), 6,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 [M+H]⁺.

Referencia 1: Síntesis de 3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

Etapa R1-1: A una suspensión de 7-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 g) en CHCl₃ (2,0 L) se le añadió piridina (212 g) a temperatura ambiente a lo largo de 10 minutos. Se añadió Tf₂O (344 g) a la mezcla a lo largo de 35 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de dejar que la mezcla de reacción se templara a 15°C a lo largo de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se sofocó por medio de la adición de agua (2,0 L). La capa orgánica se separó, se lavó con KHSO₄ acuoso saturado y agua dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener trifluorometanosulfonato de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (346 g).

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃, δ): 2,63-2,72 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 8,83 (s ancho, 1H); ESI/APCI MS m/z 294 [M-H]⁻.

Etapa R1-2: La mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ilo (338 g), Zn(CN)₂ (134 g) y Pd(PPh₃)₄ (33,5 g) en DMF (3,0 L) se calentó a 100°C durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla, se le añadieron Zn(CN)₂ (134 g) y Pd(PPh₃)₄ (12,7 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a 60°C, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El producto filtrado se concentró para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (165 g).

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,43-2,45 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 10,29 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 171 [M-H]⁻.

Etapa R1-3: A una suspensión de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonitrilo (160 g) en HCO₂H (1,6 L) se le añadió Catalizador de Níquel Raney (suspensión en agua, 160 g) a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con HCO₂H. El producto filtrado se concentró para obtener un sólido. El sólido se agitó con agua (1,3 L) y se filtró para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído en forma de un sólido de color pardo pálido (156 g).

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,43-2,45 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 176 [M+H]⁺.

Etapa R1-4: A una solución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 g) y Et₃N (209 mL) en IPA (1,0 L) se le añadió cloruro de 3-metoxibenzoilo (102 mL) a lo largo de 40 minutos enfriando con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadió HCl acuoso 12 M (0,5 L) a la mezcla a lo largo de 30 minutos y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar a 0°C, se añadieron NaOH acuoso 12 M (0,5 L) y agua (0,4 L) a lo largo de 40 minutos a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido de color pardo claro (160 g).

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,52-1,61 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,71 (td, J = 12,3, 2,5 Hz, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,84-4,02 (m, 1H), 7,07 (ddd, J = 8,0, 2,5, 0,92 Hz, 1H), 7,33-7,46 (m, 3H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 235 [M+H]⁺.

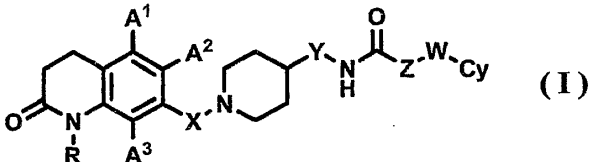
Etapa R1-5: A una suspensión de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído (135 g) en CHCl₃ (1,4 L) se le añadieron 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (190 g) y AcOH (45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadió NaBH(OAc)₃ en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadieron NaOH acuoso 8 M (0,5 L) y agua (0,5 L) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un sólido incoloro. El sólido se

suspendió en EtOAc (3,0 L) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró para obtener un sólido incoloro. El sólido se suspendió de nuevo en EtOAc (2,4 L), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (229 g).

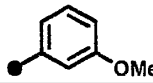
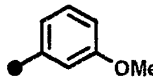
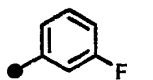
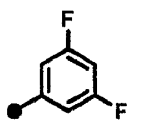
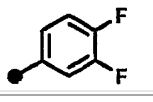
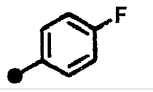
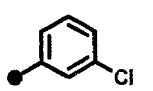
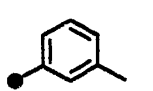
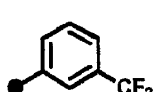
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1,48-1,62 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,94-4,05 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 8,00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 3-1]

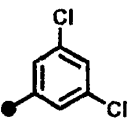
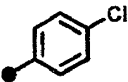
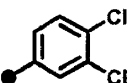
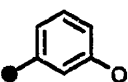
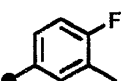
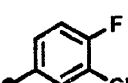
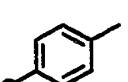
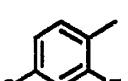
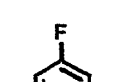
Tabla 3



(I)

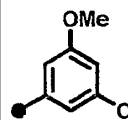
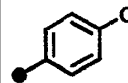
Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
1	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
2	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		HCl
3	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
4	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
5	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
6	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
7	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
8	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
9	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre

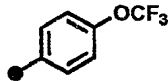
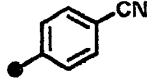
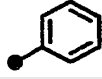
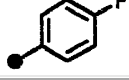
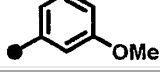
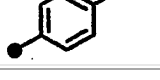
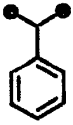
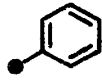
[Tabla 3-2]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
10	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
11	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
12	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
13	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
14	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
15	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
16	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
17	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
18	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre

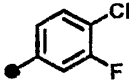
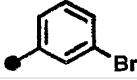
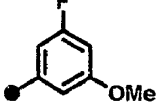
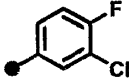
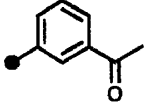
5

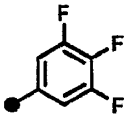
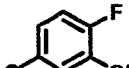
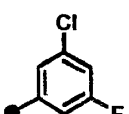
[Tabla 3-3]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
19	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
20	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre

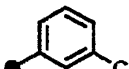
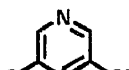
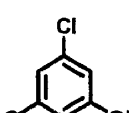
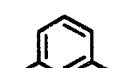
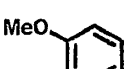
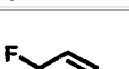
Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
21	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
22	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
23	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
24	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	Unido		libre
25	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	Unido		libre
26	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	Unido		libre
27	H	H	H	H	CH ₂	Unido		Unido		libre

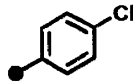
[Tabla 3-4]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
28	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
29	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
30	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
31	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
32	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre

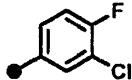
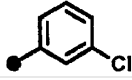
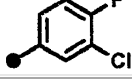
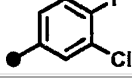
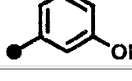
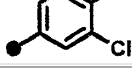
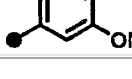
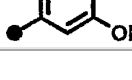
Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
33	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
34	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
35	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
36	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre

[Tabla 3-5]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
37	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
38	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
39	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
40	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	Unido		libre
41	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	Unido		libre
42	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	Unido		libre
43	H	H	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
44	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	Unido		libre

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	sal
45	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CMe ₂	Unido		libre

[Tabla 3-6]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	Sal
46	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	O		libre
47	H	H	H	H	CH ₂	Unido	CH ₂	O		libre
48	H	H	H	Me	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
49	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂	Unido	Unido		libre
50	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
51	H	H	H	H	CHMe	Unido	Unido	Unido		libre
52	H	H	F	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre
53	H	F	H	H	CH ₂	Unido	Unido	Unido		libre

5 Ejemplo 54 (Ensayo de Evaluación de Calcio para MCH1R)

El análisis de FDSS puede medir la concentración de calcio intracelular de calcio y evaluar la actividad del receptor acoplado a Gq utilizando la concentración de calcio como índice. Por ejemplo, el análisis puede determinar si un analito es un antagonista, un agonista inverso o un agonista para un receptor acoplado a Gq. El sistema FDSS6000™ (Hamamatsu Photonics K.K.) está diseñado para llevar a cabo una evaluación basada en la funcionalidad tal como la medición del calcio intracelular para un escrutinio de alto rendimiento. La liberación de calcio intracelular mediante la activación de un receptor acoplado a Gq se puede medir fluorométricamente incorporando un indicador de calcio (tal como Fluo4) a las células. Por otra parte, el análisis no puede medir la activación de los receptores acoplados a Gi y Go, debido a que la activación no está asociada con las rutas de señalización de calcio.

La fluorescencia intracelular se puede medir rápida y satisfactoriamente en una microplaca de 96 pocillos o una microplaca de 384 pocillos utilizando un sistema lector de placa con formación de imágenes fluorométricas. FDSS6000™ puede medir simultáneamente la fluorescencia en todos los pocillos sensiblemente, de manera exacta y en segundos. Este sistema es ideal para análisis funcionales en células tales como el control de un flujo de calcio intracelular generado a los pocos segundos de la activación de un receptor acoplado a Gq.

Método de ensayo

El día antes del ensayo, se sembraron células que expresaban establemente MCH1R activo no endógeno en una placa de 96 pocillos a 3×10^4 células por pocillo. Se utilizaron para el cultivo 100 μ L por pocillo de medio (medio de Eagle Modificado de Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM y 0,5 mg/mL de G418, pH = 7,4). El día del ensayo, se retiró el medio y se añadió un tampón de análisis {solución salina equilibrada de Hank que contenía HEPES 20 mM, probenecida 0,5 mM, 0,05 mg/mL de amaranto y albúmina de suero bovino al 0,2% (BSA), pH = 7,4} que contenía Fluo4-AM 2 μ M y Pluronic F127 al 0,04% a 100 μ L por pocillo, seguido de incubación en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante 30 minutos. Se añadió un tampón de análisis que contenía cada concentración de MCH a 50 μ L por pocillo, y se registraron los cambios transitorios en la concentración de calcio intracelular inducidos por MCH utilizando FDSS6000™ a Ex. 488 nm y Em. 530 nm durante 180 segundos. En el ensayo de la actividad antagonista del analito, se añadió MCH a una concentración final de 50 nM. Se preparó una curva de inhibición con diferentes concentraciones del analito, y se calculó la concentración del analito que inhibía el 50% del incremento del calcio intracelular cuando se añadía MCH 50 nM (valor de CI₅₀) utilizando el programa de análisis de datos Origin Ver. 6.

De los compuestos de la presente invención, los compuestos que tienen un valor de CI₅₀ de 50 nM o menos se muestran más abajo:

Núms. de Ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 18, 19, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 43, 46, 47, 51 y 53.

Además, los valores de CI₅₀ de algunos compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Tabla 4

Núm. Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Núm. Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
2	6,22	32	10,7
3	10,9	33	1,96
5	1,50	37	18,3
7	9,08	38	18,8
8	19,2	46	4,34
19	3,85	51	1,07
27	19,7	53	39,3

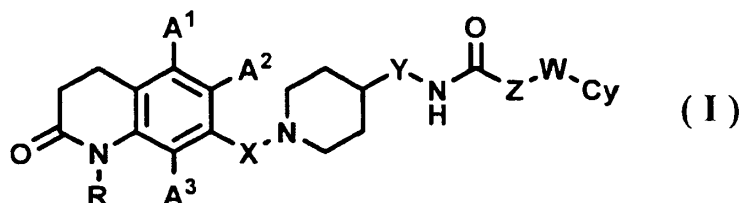
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista del receptor de MCH y se utiliza como fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades asociadas con MCH, y más específicamente, se puede utilizar como fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, los trastornos de ansiedad (tales como trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad social), el trastorno de déficit de atención, la manía, la enfermedad maniaco-depresiva, la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, el estrés, los trastornos del sueño, los ataques, el deterioro de la memoria, el deterioro cognitivo, la demencia, la amnesia, el delirio, la obesidad, los trastornos alimentarios, los trastornos del apetito, la hiperfagia, la bulimia, la cibofobia, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la dislipidemia, el infarto de miocardio, el trastorno del movimiento (tal como la enfermedad de Parkinson, la epilepsia, las convulsiones, el temblor), el abuso de drogas, la adicción a drogas o la disfunción sexual.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo:

[Fórmula 1]



en donde, en la fórmula (I)

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

A¹, A² y A³, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alcoxi C1-C6;

X es un grupo alquileo C1-C6;

Y es un enlace o un grupo alquileo C1-C6;

Z es un enlace o un grupo alquileo C1-C6, en donde el grupo alquileo C1-C6 puede estar sustituido con un grupo arilo;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo arilo o un grupo piridilo, en donde el grupo arilo o el grupo piridilo pueden tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, en donde el grupo alquilo C1-C6 o el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo alcanilo C2-C6.

2. El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (I),

R es un átomo de hidrógeno;

A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno;

X es un grupo alquileo C1-C6;

Y es un enlace;

Z es un enlace o un grupo alquileo C1-C6, en donde el grupo alquileo C1-C6 puede estar sustituido con un grupo arilo;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde el grupo fenilo o el grupo piridilo pueden tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, en donde el grupo alquilo C1-C6 o el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo alcanilo C2-C6.

3. El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (I),

R es un átomo de hidrógeno;

A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno;

X es un grupo metileno, en donde el grupo metileno puede estar sustituido con un grupo metilo;

Y es un enlace;

Z es un enlace o un grupo metileno;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo puede tener de uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 y un grupo alcanilo C2-C6.

4. El compuesto, una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,5-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,4-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,5-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

- 3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida,
 3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida,
 5 3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenilacetamida,
 4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 10 3-fluoro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,4,5-trifluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 15 3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 5-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}piridin-3-carboxamida,
 3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 20 2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 2-(3-clorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida o
 N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida.
- 25 5. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como ingrediente activo.
6. El compuesto, la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención o el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad
 30 (trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad social), el trastorno de déficit de atención, la manía, la enfermedad maniaco-depresiva, la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, el estrés, los trastornos del sueño, los ataques, el deterioro de la memoria, el deterioro cognitivo, la demencia, la amnesia, el delirio, la obesidad, los trastornos alimentarios, los trastornos del apetito, la hiperfagia, la bulimia, la cibofobia, la diabetes, las enfermedades
 35 cardiovasculares, la hipertensión, la dislipidemia, el infarto de miocardio, el trastorno del movimiento (enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsiones, temblor), el abuso de drogas, la adicción a drogas o la disfunción sexual.