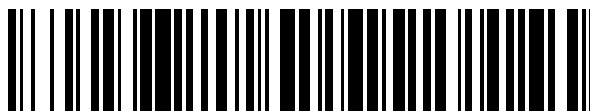


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 250**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2015 PCT/US2015/010262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15105772**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2015 E 15703328 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3092224**

54 Título: **Antagonistas selectivos de NR2B**

30 Prioridad:

09.01.2014 US 201461925363 P

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

10.12.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**KING, DALTON;
THOMPSON III, LORIN A.;
SHI, JIANLIANG;
THANGATHIRUPATHY, SRINIVASAN;
WARRIER, JAYAKUMAR SANKARA;
ISLAM, IMADUL y
MACOR, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 693 250 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

Antagonistas selectivos de NR2B

5 **Antecedentes de la invención**

La descripción se refiere en general a compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales, así como composiciones y métodos de uso de los compuestos. Los compuestos son ligandos para el receptor de NMDA NR2B y pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central.

10 Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son canales iónicos que se regulan por unión de glutamato, un neurotransmisor de excitación en el sistema nervioso central. Se cree que desempeñan un papel clave en el desarrollo de una cantidad de enfermedades neurológicas, incluyendo depresión, dolor neuropático, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Los receptores funcionales de NMDA son estructuras tetraméricas compuestas primariamente por dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2. La subunidad NR2 también se subdivide en cuatro subtipos individuales: NR2A, NR2B, NR2C y NR2D, que se distribuyen de modo diferencial a través del cerebro. Los antagonistas o moduladores alostéricos de receptores de NMDA, en particular canales que contienen la subunidad NR2B, se han investigado como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastorno de depresión mayor (G. Sanacora, 2008, Nature Rev. Drug Disc. 7: 426-437).

20 El receptor NR2B contiene sitios de unión a ligandos adicionales además de aquel para glutamato. Los antagonistas no selectivos de NMDA tales como ketamina son bloqueadores de poros, que interfieren con el transporte de Ca^{++} a través del canal. La ketamina demostró rápidas y perdurables propiedades antidepresivas en ensayos clínicos en humanos como una droga i.v. Adicionalmente, se mantuvo la eficacia con infusiones intermitentes repetidas de ketamina (Zárate et al., 2006, Arch. Gen. Psychiatry 63: 856-864). Esta clase de drogas, sin embargo, tiene un valor terapéutico limitada debido a sus efectos colaterales sobre el SNC, incluyendo efectos disociativos.

30 Un sitio de unión alostérica no competitivo también se identificó en el dominio N-terminal de NR2B. Los agentes que se unen selectivamente en este sitio, como Traxoprodil, exhibían una respuesta antidepresiva sostenida y un mejor perfil de efectos colaterales en ensayos clínicos en humanos como una droga i.v. (Preskorn et al., 2008, J. Clin. Psychopharmacol., 28: 631-637 y F. S. Menniti, et al., 1998, CNS Drug Reviews, 4, 4, 307-322). Sin embargo, el desarrollo de drogas de esta clase fue impedido por una baja biodisponibilidad, baja farmacocinética y falta de selectividad contra otros blancos farmacológicos incluyendo el canal iónico hERG. El bloqueo del canal iónico puede llevar a arritmias cardíacas, incluyendo Torsades de pointe potencialmente fatal, de esta manera, la selectividad contra este canal es crítica. Así, en el tratamiento de trastorno depresivo mayor, aún existe una necesidad clínica no satisfecha para el desarrollo de efectivos moduladores alostéricos negativos selectivos de NR2B que tienen un perfil favorable de tolerabilidad.

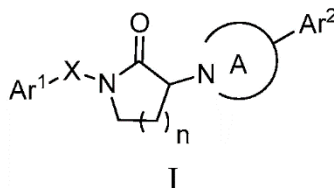
40 Los antagonistas del receptor NR2B fueron revelados en la publicación PCT WO 2009/006437.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son ligandos para el receptor NR2B y pueden ser de utilidad para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o varios de sus mecanismos de acción, ligación, eficacia de inhibición, selectividad objeto, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

Descripción de la invención

50 La invención comprende compuestos de la fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas y su uso de tratamiento de trastornos relacionados con niveles de taquiquininas o serotonina o ambas.

Un aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I



55

donde:

Ar¹ es fenilo o indanilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi;

Ar² es fenilo sustituido con 1 sustituyente de OH y también sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi;

X es un enlace o alquileo C1-C3;

n es 1 o 2; y

el anillo A es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homopiperidino u homopiperazino y está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que se excluya el compuesto 1-(2-fluorofenil)-3-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidino.

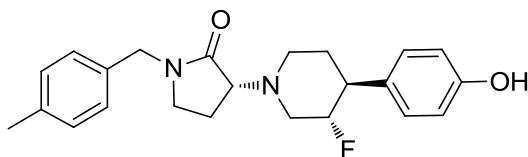
Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en donde n es 1 y el anillo A es piperidino sustituido con 0-2 sustituyentes de halo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en donde Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en donde Ar² es p-hidroxifenilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en donde X es metileno.

Otro aspecto de la invención es el compuesto de la fórmula I: (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



Para un compuesto de la fórmula I, el alcance de cualquier instancia de un sustituyente variable, incluyendo Ar¹, Ar², Ar³, X y n, se puede usar independientemente del alcance de cualquier otra instancia de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble. "Alquino" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un enlace triple. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclicos compuesto por 3 a 7 carbonos. Los términos con un resto hidrocarbonado (por ejemplo alcoxi) incluyen isómeros lineales o ramificados para la porción hidrocarbonada. "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. "Ariilo" significa un grupo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos con 6 a 12 átomos de carbono o un sistema de anillos fusionados bicíclicos en donde uno o los dos anillos son un grupo fenilo. Los sistemas de anillos fusionados bicíclicos consisten en un grupo fenilo fusionado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los ejemplos representativos de grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los términos parentéticos y multiparentéticos pretenden clarificar las relaciones de ligación por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente de alquilo también sustituido con el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente con la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos asequibles en comercios. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos compuestos de la fórmula I contienen al menos un átomo de carbono asimétrico, un ejemplo del cual se muestra más abajo. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, ambas mezclas e isómeros separados. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar en isómeros individuales por medio de métodos conocidos en la técnica. Los compuestos incluyen todas las formas tautoméricas.

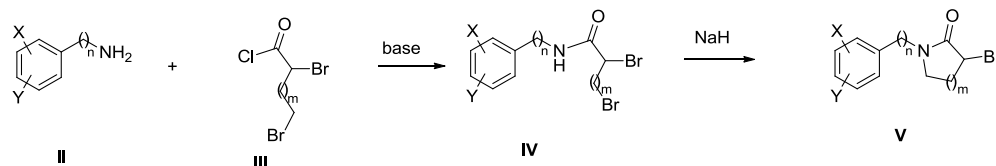
La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente rotulados de la invención se pueden preparar en general por medio de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por medio de procesos análogos a los descritos en la presente, usando un reactivo isotópicamente apropiado en vez del reactivo no rotulado empleado de otro modo. Tales compuestos pueden tener varios usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por medio de métodos conocidos en la técnica incluyendo los descritos más abajo e incluyendo variaciones dentro de la experiencia de la técnica. Algunos reactivos e intermediarios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermediarios se pueden preparar por medio de métodos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos sólo pretenden ilustrar cómo preparar los compuestos y no deben confundirse con variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes métodos son con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los esquemas comprenden variaciones razonables conocidas en la técnica.

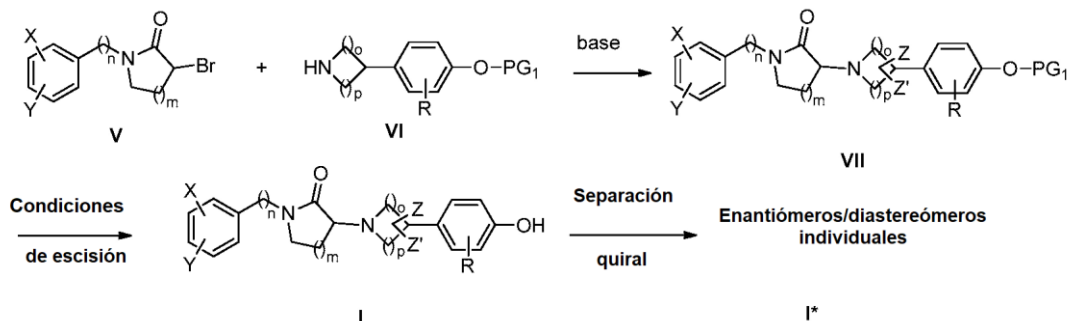
La síntesis de los compuestos deseados I puede comenzar con la condensación de anilinas/bencilaminas II con cloruros de α,ω -dibromoalcanoilo III para obtener amidas/anilidas IV, que se pueden ciclar en 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidionas/piperidionas V, tal como se muestra en el esquema de síntesis 1.

Esquema de síntesis 1



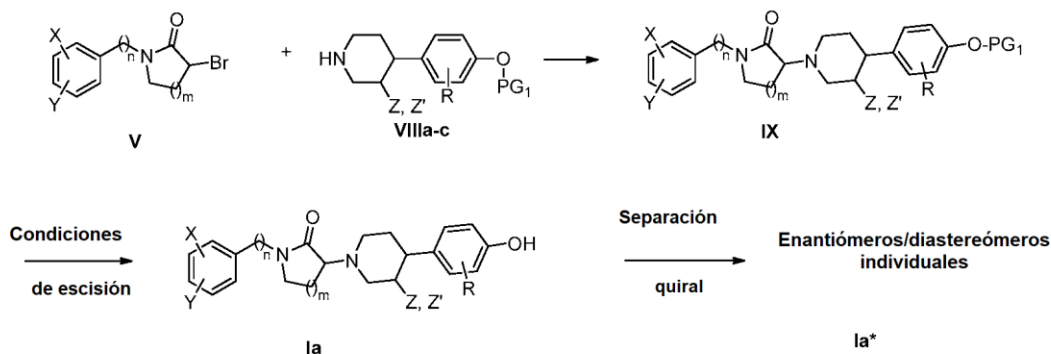
Las 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidionas/piperidionas V se pueden hacer reaccionar con aminas (4-oxi-fenil)cíclicas VI en presencia de base para producir productos producidos VII, que se pueden someter a condiciones de clivaje apropiadas para el grupo protector (PG_1) para generar productos finales I, que se pueden separar en enantiómeros / diastereómeros individuales I*, tal como se muestra en el esquema de síntesis 2.

Esquema de síntesis 2



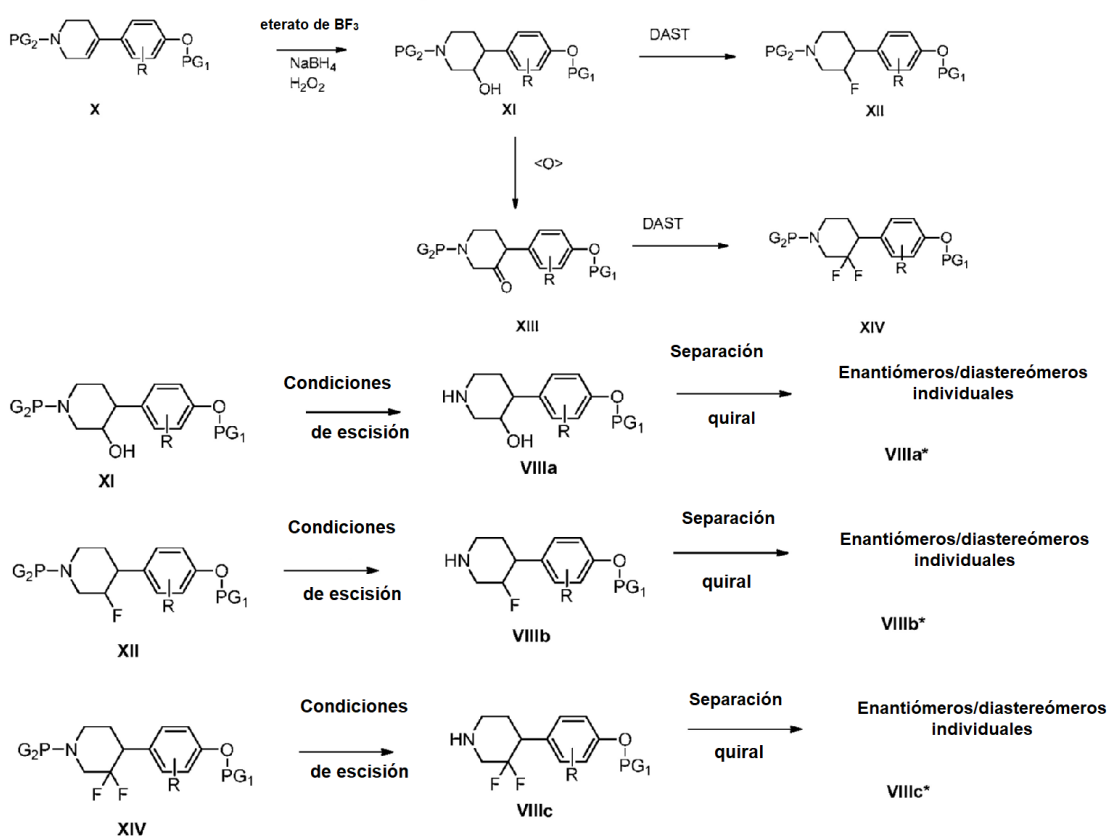
Los compuestos Ia se pueden preparar condensando 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidionas/piperidionas V con 4(4-oxifenil)piperidinas VIIIa-c sustituidas para generar intermediarios protegidos IX, que se pueden someter a condiciones de clivaje apropiadas para el grupo protector (PG_1) para generar los productos finales Ia, que se pueden separar en enantiómeros / diastereómeros individuales Ia*, tal como se muestra en el esquema de síntesis 3.

Esquema de síntesis 3



- 5 Las 4(4-oxifenil)piperidinas **VIIIa-c** se pueden sintetizar, a su vez, por medio de una secuencia empezando con una tetrahidropiperidina **X** protegida, que se puede hidroxilar por medio de hidrobromación/oxidación para dar la hidroxipiperidina **XI** protegida, que se puede transformar directamente en la fluoropiperidina protegida **XII** por tratamiento con DAST u oxidar en la 3-oxopiperidina protegida **XIII**, que se pueden transformar en 3,3-difluoropiperidinas protegidas **XIV** por tratamiento con DAST. **XI**, **XII** y **XIV** se pueden transformar en **VIIIa**, **VIIIb** y **VIIIc**, respectivamente, empleando condiciones de clivaje apropiadas para el grupo protector (PG_2), tal como se muestra en el esquema de síntesis 3a.
- 10

Esquema de síntesis 3a

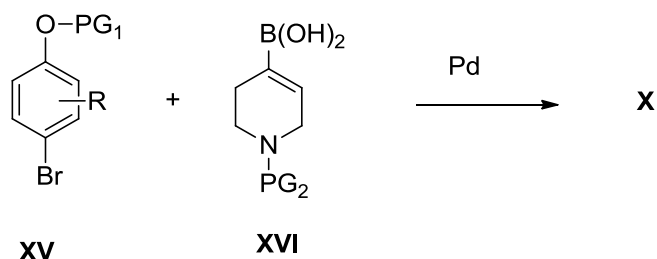


15

Para las tetrahidropiperidinas **X** que no son asequibles en comercios se pueden sintetizar por acoplamiento de bromofenoles protegidos **XV** con ácidos piperidinborónicos insaturados protegidos **XVI**, tal como se muestra en el esquema de síntesis 4a.

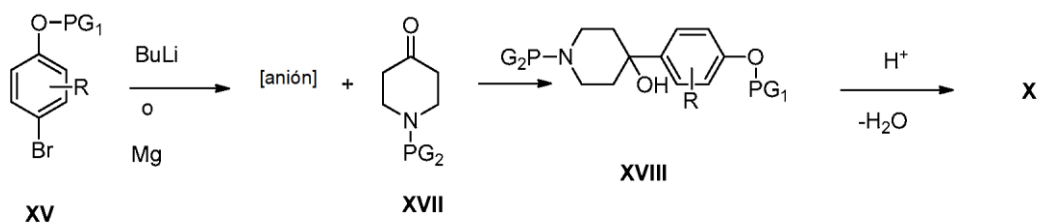
20

Esquema de síntesis 4a:



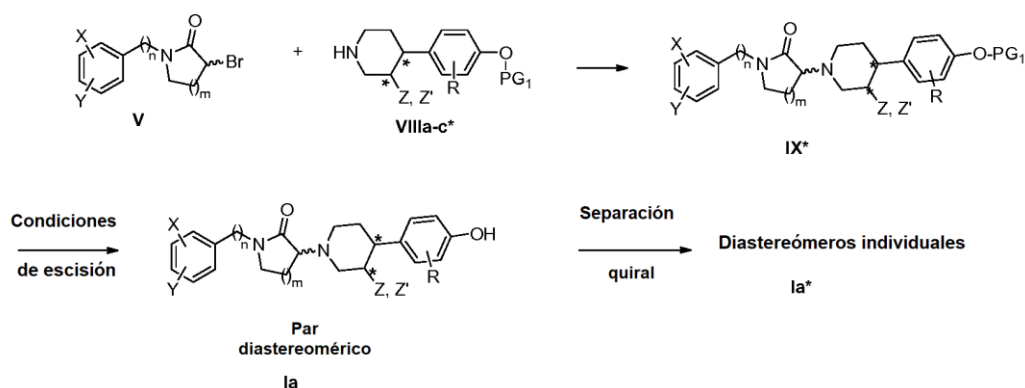
5 Para las tetrahidropiridinas **X** que no son asequibles en comercios se pueden sintetizar añadiendo el anión generado a partir de bromofenoles protegidos **XV** a una 4-piperidinona protegida **XVII** para obtener 4-fenil-4-piperidinol **XVIII**, que se pueden deshidratar en condiciones ácidas para obtener el **X** deseado, tal como se muestra en el esquema de síntesis 4b.

10 Esquema de síntesis 4b:



15 Las 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidinonas/piperidinonas **V** se pueden condensar con enantiómeros individuales aislados **VIIIa-c***, que da como resultado diastereómeros 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidinonas/piperidinonas **IX***, que se pueden desproteger y separar para dar los productos finales **la***, tal como se muestra en el esquema 5.

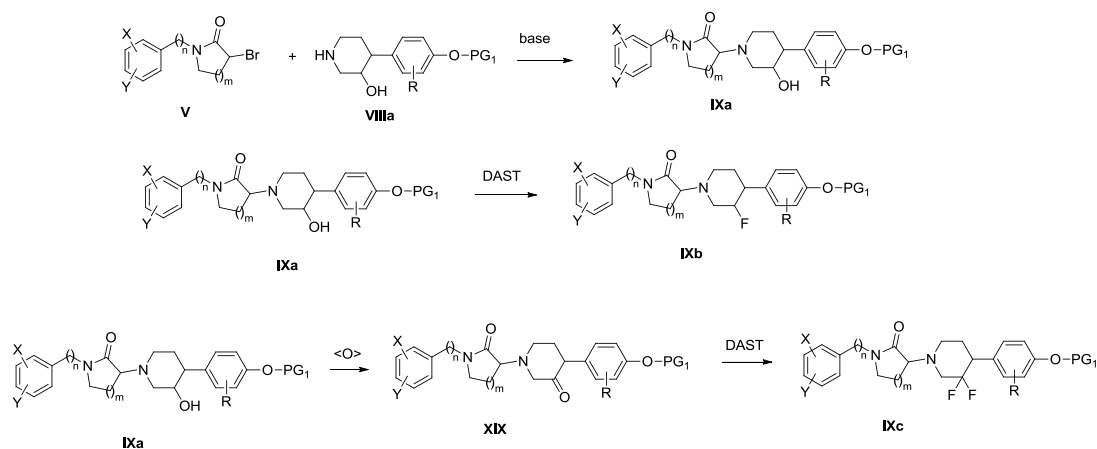
Esquema 5



20 De modo alternativo, la estructura se puede sintetizar condensando las 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidinonas/piperidinonas **V** con hidroxipiperidinas **VIIIa** para obtener las 3-fluoropiperidinas protegidas **IXa**, que en sí se pueden convertir en las 3-fluoropiperidinas protegidas **IXb** u oxidar en las cetonas **XIX**, que se pueden convertir en las 3,3-difluoropiperidinas **Ixc**, tal como se muestra en el esquema 6. Los compuestos finales se pueden aislar luego después de la desprotección de **IXa-c**.

25

Esquema 6



5 Descripción de las formas de realización específicas

Las abreviaturas usadas en los esquemas siguen en general las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen de la siguiente manera:

10 “NaHMDS” para bis(trimetilsilil)amida de sodio; “DMF” para N,N-dimetilformamida; “MeOH” para metanol; “NBS” para N-bromosuccinimida; “Ar” para arilo; “TFA” para ácido trifluoroacético; “DCM” para diclorometano; “LAH” para hidruro de litio y aluminio; “BOC” para t-butoxicarbonilo, “DMSO” para dimetilsulfóxido; “h” para horas; “EtOAc” para acetato de etilo; “THF” para tetrahidrofurano; “EDTA” para ácido etilendiamintetraacético; “Et₂O” para éter dietílico; “DMAP” para 4-dimetilaminopiridina; “DCE” para 1,2-dicloroetano; “ACN” para acetonitrilo; “DME” para 1,2-dimetoxietano; “HOBt” para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; “DIEA” para diisopropiletilamina, “Nf” para CF₃(CF₂)₃SO₂-; y “TMOF” para trimetilortoformiato.

15

Las abreviaturas como se usan en la presente se definen de la siguiente manera: “1 x” para una vez, “2 x” para dos veces, “3 x” para tres veces, “°C” para grados Celsius, “eq” para equivalente o equivalentes, “g” para gramo o gramos, “mg” para miligramo o miligramos, “L” para litro o litros, “ml” para mililitro o mililitros, “μl” para microlitro o microlitros, “N” para normal, “M” para molar, “mmol” para milimol o millimoles, “min” para minutos o minutos, “h” para hora u horas, “ta” para temperatura ambiente, “RT” para tiempo de retención, “atm” para atmósfera, “psi” para libras por pulgada cuadrada, “conc.” para concentrado, “sat” o “satd.” para saturado, “MW” para peso molecular, “pf” para punto de fusión, “ee” para exceso enantiomérico, “MS” o “espec. masa” para espectrometría de masa, “ESI” para espectrometría de masa de ionización por electronebulización, “H” para alta resolución, “HRMS” para espectrometría de masa de alta resolución, “LCMS” para cromatografía líquida y espectrometría de masa, “HPLC” para cromatografía líquida de alta presión, “RP HPLC” para HPLC en fase inversa, “TLC” o “tlc” para cromatografía de capa fina, “SFC” para cromatografía líquida supercrítica, “RMN” para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, “¹H” para protón, “δ” para delta, “s” para singulete, “d” para doblete, “t” para triplete, “q” para cuarteto, “m” para multiplete, “br” para amplio, “Hz” para hercio y “R”, “S”, “E” y “Z” son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

20

25

30

Métodos de LC-MS:

Método A:

35 Columna: XBridge Phe 8, 4,6 × 30 mm, 5 μm; disolvente A = 2 % de AcCN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; disolvente B = 98 % de AcCN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; 3,2 min de tiempo de corrida.

Método B:

40 Columna: ZORBAX SB C18, 4,6 × 50 mm, 5 μm; disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; disolvente B = 90 % de AcCN: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; 3 min de tiempo de corrida.

45

Método C:

50 Columna: ZORBAX SB AQ, 4,6 × 50 mm, 3,5 μm; disolvente A = 10 % de MeOH: 90 % de H₂O: 0,1 % de TFA; disolvente B = 90 % de AcCN: 10 % de H₂O: 0,1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 2 min; 3 min de tiempo de corrida.

ES 2 693 250 T3

Método D:

5 Columna: Purospherastar RP-18, 4 × 55 mm, 3 µm; disolvente A = 10 % de AcCN: 90 % de H₂O: 20 mM de NH₄OAc; disolvente B = 90 % de AcCN: 10 % de H₂O: 20 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min; 3,2 min de tiempo de corrida.

Método E:

10 Columna: Ascentis Express C18, 50 × 4,6 mm, 5 µm; disolvente A = 2 % de AcCN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; disolvente B = 98 % de AcCN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min.

Método F:

15 Columna: Ascentis Express C18, 50 × 2,1 mm, 2,7 µm; disolvente A = 2 % de AcCN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; disolvente B = 98 % de AcCN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min.

Método G:

20 Columna: XBridge Phenilo, 4,6 × 150 mm, 3,5 µm; disolvente A = 5 % de AcCN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; disolvente B = 95 % de AcCN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B.

Método H:

25 Columna: Sunfire C18, 4,6 × 150 mm, 3,5 µm; disolvente A = 5 % de AcCN: 95 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; disolvente B = 95 % de AcCN: 5 % de H₂O: 0,05 % de TFA pH = 2,5; gradiente 0-100 % de B.

Método I:

30 Columna: Eclipse XDB C18, 4,6 × 150 mm, 3,5 µm; disolvente A = 20 mM de NH₄OAc en agua; disolvente B = AcCN: gradiente 0-100 %.

Método J:

35 Columna: Acquity UPLC BEH C18, 50 × 2,1 mm, 1,7 µm; disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; disolvente B: 0,1 % de TFA en AcCN; gradiente 2-98 % de B durante 1,6 min.

Método K:

40 Columna: Ascentis Express C8, 50 × 2,1 mm, 2,7 µm; disolvente A = 2 % de AcCN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; disolvente B = 98 % de AcCN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min).

Método L:

45 Columna: ACE Excel 2 C18, (50 x 3,0 mm-2 µm); disolvente A= 2 % de ACN - 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; disolvente B = 98 % de ACN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B durante 1,8 min) flujo = 1,2 ml/min T = 40 C

50

Método M:

55 Columna: X-Bridge BEH C18; 50 x 2,1 mm, 2,5 µ; disolvente A: 2 % de ACN-98 % de H₂O-0,1 % de TFA; disolvente B: 98 % de ACN-2 % de H₂O-0,1 % de TFA flujo: 1,2 ml/min; T = 50 C tiempo (min.); gradiente 0-100 % de B durante 2,6 min

Método N:

60 Columna: Ascentis Express C18 4,6X50 mm, 2,7 µm; disolvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; disolvente B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos; flujo: 4,0 ml/min.

Método O:

65 Columna: Ascentis Express C18 4,6X50 mm, 2,7 µm; disolvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; disolvente B : 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 4

ES 2 693 250 T3

minutos; flujo: 4,0 ml/min

Método P:

- 5 Columna: Acquity BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 μ m; tampón: 10 mM de acetato de amonio pH 5 ajustado con HCOOH; disolvente A: tampón: ACN (95:5); disolvente B: tampón: ACN (5:95); gradiente: % de B: 0 min-5 %: 1,1 min -95 %: 1,7 min-95 %

Método Q:

- 10 Columna: Ascentis Express C18 2,1X50 mm, 2,7 μ m; disolvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; disolvente B : 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; flujo: 1,1 ml/min

Método S:

Columna: Xbridge C18 (50x2,1 mm) 2,5 μ m; disolvente A: 10 mM de NH₄COOH; disolvente B Acetonitrilo, gradiente 0-100 % de B durante 1,7 minutos, 100 % de B durante 1,5 minutos

Método T:

Columna: Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3 μ m; disolvente A: 5 % de ACN: 95 % de agua : 10 mM de acetato de amonio; disolvente B: 95 % de ACN: 5 % de agua : 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100 % de B durante 4 min

Método U:

Columna: PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 50 mm 3 μ m; disolvente A: 95 % de agua: 5 % de metanol: 0,1 % de TFA; disolvente B = 5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA; de gradiente 0-100 % de B durante 4 min

Método V

Columna: Xbridge BEH C18 (2,1 x 50 mm), 2,5 μ m; disolvente A: 0,1 % de HCOOH/agua; disolvente B: 0,07 % de HCOOH/acetonitrilo; de gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min, tiempo de detención 4 min

Método 100:

Columna: Xbridge C₁₈ 4,6x50 mm, 5 μ m; disolvente A: agua con 10 mM de NH₄OAc; disolvente B: metanol; gradiente: 5-95 % de B durante 4 minutos; flujo: 4,0 ml/min.

Método 107

Columna: Xbridge C₁₈ 2,1 X 50 mm, 2,5 μ m; disolvente A: agua con 10 mM de NH₄HCO₃; disolvente B: Acetonitrilo; gradiente: 0-100 % de B durante 1,7 minutos; luego 100 % de B durante 1,5 min.

Método 109

Columna: Kinetex C₁₈ 2,1 X 50 mm, 2,6 μ m; disolvente A: 2:98 acetonitrilo/agua con 10 mM de formiato de amonio; disolvente B: 98:2 acetonitrilo/agua con 10 mM de formiato de amonio; gradiente: 0-100 % de B durante 1,7 minutos; luego 100 % de B durante 1,5 min.

CZ-1:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2,1 x 50 mm 1,7 μ m; disolvente A: 100 % de agua: 0,05 % de TFA; disolvente B: 100 % de acetonitrilo: 0,05 % de TFA; gradiente: 2 a 98 % de B durante 1,5 minutos

CZ-2

Columna: X-BRIDGE C₁₈ 2,1 X 50 mm, 3,5 μ m; disolvente A: 5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA; disolvente B: 95 % de agua: 5 % de metanol: 0,1 % de TFA; gradiente: 0 al 100 % de B durante 4 minutos

Métodos de HPLC quirál:

Método A:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x4,6) mm 5 μ m; fase móvil: 0,2 % de DEA en n-hexano : IPA (80:20)

ES 2 693 250 T3

Método A-2:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x21) mm, 5 µm; fase móvil: 0,2 % de DEA en n-hexano : IPA (70:30)

5 Método A-3:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x4,6) mm, 5 µm; fase móvil: 0,2 % de DEA en n-hexano : IPA (70:30)

10 Método A-4:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x4,6) mm, 5 µm; fase móvil: 0,2 % de DEA en n-hexano : IPA (50:50)

Método B:

15 Columna: CHIRALPAK- ASH (250x4,6) mm, 5 µm; fase móvil: 0,2 % de DEA en n-hexano : etanol (70:30)

Método C:

20 Columna: CHIRALPAK IC (250x4,6) mm, 5 µm; fase móvil: 0,1 % de TFA en n-hexano : etanol (40:60)

Método D:

Columna: CHIRALPAK IA (250x4,6) mm, 5 µm; fase móvil: 0,1 % de TFA en hexano : etanol (50:50)

25 Método E:

Columna: CHIRALPAK IC (250x4,6) mm, 5 µm; fase móvil: 0,05 % de TFA en H₂O : acetonitrilo (80:20)

Método F:

30 Columna: CHIRALCEL ODH (250x4,6) mm, 5 µm; fase móvil: 0,2 % de DEA en n-hexano : etanol (30:70)

Método G (SFC):

35 Columna: Lux Cellulose-2, (4,6 x 250)mm, 5 µm; cosolvente 0,3 % de DEA en metanol; tasa de flujo 2,55 g/min, 15 % de cosolvente, contrapresión 100 bar

Método G-2 (SFC):

40 Columna: Lux Cellulose-2, (4,6 x 250 mm), 5 µm; cosolvente 0,3 % de DEA en metanol, tasa de flujo 2,55 g/min, 10 % de cosolvente, contrapresión 100 bar

Método H:

45 Columna: Chiralcel OJ (21x250 mm) 10 µm; fase móvil 0,1 % de dietilamina/heptano: etanol (40:60)

Método H-2:

50 Columna: Chiralcel OJ (4,6x100 mm) 10 µm; fase móvil 0,1 % de dietilamina/heptano: etanol (40:60)

Método H-3:

Columna: Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm) 5 µm; fase móvil 0,1 % de dietilamina/hexano: etanol (50:50)

55 Método H-4:

Columna: Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm) 5 µm; fase móvil 0,2 % de dietilamina/hexano: etanol (50:50)

Métodos de SFC quirales:

60

Método A1:

Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 50; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 93 bar.

65

ES 2 693 250 T3

Método A2:

Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 50; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar;

5

Método A3:

Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 101 bar

10

Método A4:

Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 101 bar

15

Método A5:

Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 101 bar

20

Método B1:

Columna: CHIRALCEL OD H; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar

25

Método C1:

Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar

30

Método C2:

Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 99 bar

35

Método C3:

Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 97 bar

40

Método C4:

Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0,5 % de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar

45

Método C5:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar

50

Método C6:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 45; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar

55

Método C7:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x21 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 45; flujo total: 60 g/min; contrapresión: 102 bar.

60

Método C8:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x21 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 60 g/min; contrapresión: 102 bar.

65

ES 2 693 250 T3

Método D:

Columna: Lux Cellulose-2 (250x21,2 mm), 5u; cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 60 g/min; contrapresión: 100 bar.

5

Método E:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 60; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar.

10

Método F:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente 30 %; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar.

15

Método G:

Columna: Whelk O1 (R,R), 250x4,6 mm, 5u; cosolvente 0,3 % de DEA en metanol, cosolvente 35 %; flujo total 4 g/min, contrapresión 102 bar

20

Método H:

Columna: Whelk O1 (R,R), 250x4,6 mm, 5u; cosolvente 0,3 % de DEA en metanol, cosolvente 30 %; flujo total 4 g/min, contrapresión 102 bar

25

Método H-1:

Columna: Whelk O1 (R,R), 250x30 mm, 5u; cosolvente 0,3 % de DEA en metanol, cosolvente 25 %; flujo total 120 g/min, contrapresión 102 bar

30

Método I:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente 35 %: flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar.

35

Método J:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente 20 %; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar.

40

Método K:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente 40 %; flujo total: 80 g/min; contrapresión: 102 bar.

45

Método L:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente 25 %; flujo total: 100 g/min; contrapresión: 102 bar.

50

Método 101:

Columna: Lux Cellulose-2 (250x21,2 mm), 5u; cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 70 g/min; contrapresión: 100 bar.

55

Método 104:

Columna: CHIRALPAK AD H (250 X 30 mm, 5 µm); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 70 g/min; contrapresión: 100 bar.

60

Método 105:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x4,6 mm, 5u); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 45; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar.

65

ES 2 693 250 T3

Método 106:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x4,6 mm, 5 μ m); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 4 g/min; contrapresión: 100 bar.

5

Método 108:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4,6 mm, 5 μ m); cosolvente: 0,3 % de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar.

10

Métodos de HPLC analíticos:

Método A:

15 Columna: Waters analytical C18 Sunfire (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco; disolvente A = tampón y acetonitrilo (95:5), disolvente B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 - 15 min, 0 % de B \rightarrow 50 % de B; 15 - 18 min, 50 % de B \rightarrow 100 % de B; 18 - 23 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 28 min.

20

Método B:

Columna: columna Waters analytical Phenyl Xbridge (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco; disolvente A = tampón y acetonitrilo (95:5), disolvente B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 - 15 min, 0 % de B \rightarrow 50 % de B; 15 - 18 min, 50 % de B \rightarrow 100 % de B; 18 - 23 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 28 min.

25

Método C:

Columna: Waters analytical C18 Sunfire (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco; disolvente A = tampón y acetonitrilo (95:5), disolvente B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 - 12 min, 10 % de B \rightarrow 100 % de B; 12 - 15 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 17 min.

30

Método D:

Columna: columna Waters analytical Phenyl Xbridge (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco; disolvente A = tampón y acetonitrilo (95:5), disolvente B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 - 12 min, 10 % de B \rightarrow 100 % de B; 12 - 15 min, B \rightarrow 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 17 min.

35

Método E:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: disolvente A = 10 mM de NH₄HCO₃ en H₂O, pH = 9,5 ajustado con amoníaco, disolvente B = metanol; 0 - 12 min, 10 % de B \rightarrow 100 % de B; 12 - 20 min, B \rightarrow 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 23 min.

45

Método F:

Columna: Waters analytical C18 Sunfire (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco, disolvente A = tampón y acetonitrilo (95:5), disolvente B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 - 25 min, 10 % de B \rightarrow 100 % de B; 25 - 30 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 32 min.

50

Método G:

Columna: ECLIPSE XDB C18 (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: disolvente A = 20 mM de NH₄OAc en H₂O, disolvente B = acetonitrilo; 0 - 12 min, 10 % de B \rightarrow 100 % de B; 12 - 15 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 18 min.

55

Método H:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco, disolvente A = tampón y acetonitrilo (95:5), disolvente B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 - 25 min, 10 % de B \rightarrow 100 % de B; 25 - 30 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 32 min.

60

Método I:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = 10 mM de NH₄HCO₃ en H₂O pH

65

ES 2 693 250 T3

= 9,5 ajustado con amoníaco, B = metanol; 0 - 25 min, 10 % de B → 100 % de B; 25 - 30 min, B → 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 30 min.

Método J:

5 Columna: ECLIPSE XDB C₁₈ (4,6 x 150 mm, 5 µm); fase móvil: A = 20 mM de NH₄OAc en H₂O, B = acetonitrilo; 0 - 25 min, 10 % de B → 100 % de B; 25 - 30 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 30 min.

Método K:

10 Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4,6 x 150 mm, 3,5 µm), fase móvil: A = 10 mM de NH₄HCO₃ en H₂O pH = 9,5 ajustado con amoníaco, B = metanol; 0 - 15 min, 0 % de B → 50 % de B; 15 - 18 min, 50 % → 100 % de B; 18 - 23 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 25 min.

Método L:

15 Columna: ECLIPSE XDB C₁₈ (4,6 x 150 mm, 5 µm); fase móvil: A = 20 mM de NH₄OAc en H₂O, B = acetonitrilo; 0 - 15 min, 0 % de B → 50 % de B; 15 - 18 min, 50 % → 100 % de B; 18 - 23 min, 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 25 min.

Método M:

20 Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge C₁₈ (4,6 x 150 mm, 3,5 µm), fase móvil: A = 20 mM de NH₄OAc en H₂O, B = acetonitrilo; 0 - 25 min, 10 % de B → 100 % de B; 25 - 30 min, B → 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 30 min.

Método N:

25 Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge C₁₈ columna (4,6 x 150 mm, 3,5 µm), fase móvil: A = 20 mM de NH₄OAc en H₂O, B = acetonitrilo; 0 - 12 min, 10 % de B → 100 % de B; 12 - 15 min, B → 100 % de B; tasa de flujo = 1 ml/min; tiempo de corrida = 20 min.

Método O:

30 Columna: Ascentis Express C₁₈ (50x2,1 mm-2,7 µM); disolvente A: 2 % de ACN - 98 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH, disolvente B : 98 % de ACN - 2 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH; de gradiente 0-100 % de B durante 1,7 min, tiempo de detención 3,4 min.

Método P:

35 Columna: XBridge Phenyl (150 x4,6 mm) 3,5 µM; fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), fase móvil B: Acetonitrilo: 0,05 % de TFA en agua (95:5); de gradiente 10-100 % de B durante 12 min, tiempo de detención 15 min.

Método 102

40 Columna: Ascentis Express c 18 (50x2,1 mm-2,7 µM); disolvente A: 5 % de ACN - 95 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH, disolvente B : 95 % de ACN - 5 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH, gradiente del 0-100 % de B durante 3 minutos.

45 Métodos de HPLC preparativa:

Método A:

50 Columna: Symmetry C₈ (300 x 19 mm x 7 µ); fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio acuoso, fase móvil B: metanol; corrida isocrática con 25 % de B en A; tiempo de corrida = 20 minutos

Método B:

55 Columna: Waters Xbridge C₁₈, 19x150 mm, 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C₁₈, 19x10 mm, 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; gradiente: 10-40 % de B durante 25 minutos, seguido por 10 minutos mantenidos a 40 % de B y 5 minutos mantenidos a 100 % de B;

60

Método C:

Columna: ODS (250x4,6 mm), 3,5u; fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio/agua; fase móvil B acetonitrilo; gradiente 50-100 % de B en A durante 25 min

5

Método D:

Columna: Waters Xbridge C₁₈, 19x150 mm, 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C₁₈, 19x10 mm, 5 µm; fase móvil A: 5:95 metanol:agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 metanol:agua con 0,1 % de TFA; gradiente: 10-30 % de B durante 25 minutos, seguido por a 10 minutos mantenidos a 30 % de B y 5 minutos mantenidos a 100 % de B;

10

Método E:

Columna: Symmetry C18 (300 x 19 mm x 7 u); fase móvil A 10 mM de acetato de amonio acuoso, fase móvil B acetonitrilo; tasa de flujo = 16 ml/min, gradiente run 20-55 % de B en A durante 10 min; λ = 220 nm; tiempo de corrida = 20 minutos

15

Método F:

Columna: Xterra RP₁₈ (250 x 19mm, 5u); fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio pH 4,5, fase móvil B: acetonitrilo. Flujo 15 ml/min

20

Método 103:

Columna: Sunfire C18 (150 x 4,6 mm x 5 u); fase móvil A 10 mM de acetato de amonio acuoso, fase móvil B acetonitrilo; de gradiente 0-100 % de B durante 18 minutos; tiempo de corrida = 20 minutos.

25

Intermediarios generales

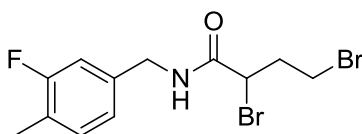
30 **1-Bencil-3-bromopirrolidin-2-onas/1-bencil-3-bromopiperidin-2-onas**

Los intermediarios de síntesis en la Tabla 1 se sintetizaron por medio de un procedimiento análogo al informado en A. Kamal, *et. al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14, 2587-2594, usando bencilaminas sustituidas y el cloruro de dibromo-alcanoílo apropiado.

35

Procedimiento representativo (intermediario 6):

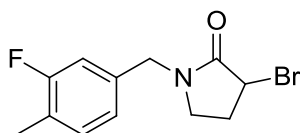
El intermediario 6, 3-Bromo-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)pirrolidin-2-ona:

40 **Etapa A**

A una solución agitada a 0 °C de 3-fluoro-4-metilbencilamina (2,0 g, 14 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,5 ml, 20 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (3,98 g, 15 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de completar la adición, la reacción se agitó en el baño de hielo hasta fundir el hielo, luego se dividió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a cromatografía en gel de sílice en 10->25->100 % de acetato de etilo/ hexano, recolectando el componente principal para obtener 4,5 g (85 %) de 2,4-dibromo-N-(3-fluoro-4-metilbencil)butanamida. LCMS (método CZ-1): RT 1,21 min, m/z 367,9 (MH⁺); ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,70 (br. s., 1H), 4,59 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 2,71 (dddd, J = 15,0, 8,5, 6,1, 4,9 Hz, 1H), 2,51 (ddt, J = 15,0, 9,2, 5,5 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 1,4 Hz, 3H).

50

55

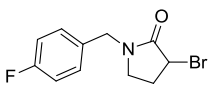
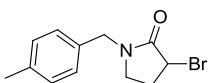
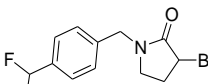
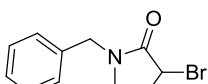
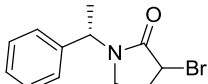
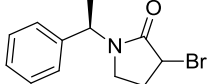
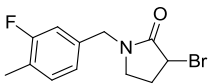
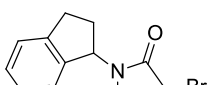
Etapa B

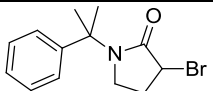
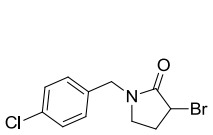
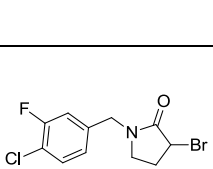
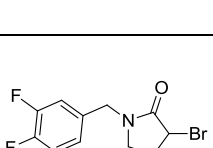
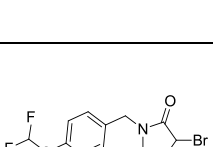
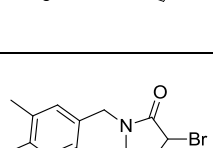
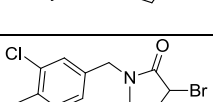
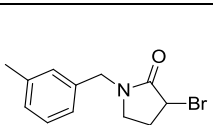
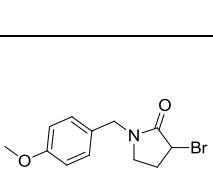
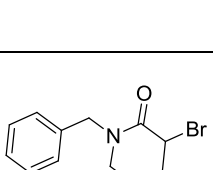
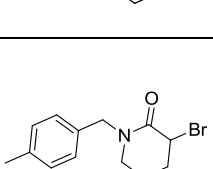
A una suspensión agitada de NaH (0,76 g, 19 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota durante aproximadamente media hora una solución de 2,4-dibromo-N-(3-fluoro-4-metilbencil)butanamida (4,5 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró y el disolvente se evaporó.

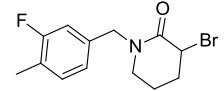
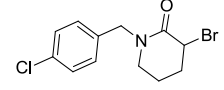
5 El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice en 10-50 % de acetato de etilo/hexano, recolectando 949 mg de material de partida recuperado y 2,28 g de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario N.º 6) en forma de un sólido blanco.

10

Tabla 1: 1-bencil-3-bromo-pirrolidin-2-onas/1-bencil-3-bromopiperidin-2-onas sustituidas

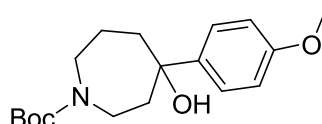
Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
1		(P) 0,85	272,4 / 274,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,12 - 2,27 (m, 1 H) 2,56 - 2,68 (m, 1 H) 3,27 (dd, J = 7,78, 3,26 Hz, 2 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 4,40 - 4,57 (m, 1 H) 4,73 (dd, J = 7,03, 3,01 Hz, 1 H) 7,04 - 7,35 (m, 4 H)
2		(V) 2,30	268 / 270	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,54 (s, 1 H) 3,19 (s, 1 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 4,36 - 4,54 (m, 3 H) 7,15 (s, 4 H)
2a		(K) 1,89	304 / 306	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,58 (d, J = 8,03 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,03 (m, 1 H) 4,75 (dd, J = 7,53, 3,01 Hz, 1 H) 4,52 - 4,59 (m, 1 H) 4,41 - 4,47 (m, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 1 H) 3,25 - 3,32 (m, 1 H) 2,65 (dq, J = 14,62, 7,34 Hz, 1 H) 2,21 (ddt, J = 14,43, 6,65, 3,26, 3,26 Hz, 1 H)
3		(P) 0,90	254,0 / 256,0	300 MHz, DMSO-d ₆ : δ 2,15-2,24 (m, 1H), 2,49-2,52 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 2H), 4,35 (d, J = 15,00 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,00 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 3,00, 7,20 Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H)
4				300 MHz, DMSO-d ₆ : δ 1,49 (dd, J = 3,30, 7,20 Hz, 3H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 3,00, 7,20 Hz, 1H), 5,22-5,24 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H)
5				300 MHz, DMSO-d ₆ : δ 1,49 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 3,0, 7,20 Hz, 1H), 5,22-5,24 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H)
6		(P) 0,90	286,3 / 288,3	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,26 (d, J = 2,01 Hz, 5 H) 2,48 - 2,64 (m, 1 H) 3,20 (s, 1 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 4,29 - 4,55 (m, 3 H) 6,92 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H)
7				300 MHz, DMSO-d ₆ : δ 1,90-2,18 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,32-2,33 (m, 1H), 2,59-2,62 (m, 1H), 2,88-3,01 (m, 3H), 3,21-3,25 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 2,70, 6,90 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H)

8		(J) 0,92	282,0 / 284,0	
9		(P) 0,97	288,4 / 290,3	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,32 (d, J = 8,4, 2H), 7,20 (d, J = 8,4, 2H), 4,54 (d, J = 14, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,74 (d, J = 14, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H),
10		(V) 1,94	306,0 / 307,9	400 MHz, MeOD: δ 2,34-2,29 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 4,42 (d, J = -15,20 Hz, 1H), 4,61 (d, J = -24,80 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = -41,60, Hz, 2H), 7,48 (t, J = -15,60 Hz, 1H)
11		(S) 1,85	289,9 / 291,9	400 MHz, DMSO-d6: δ 7,41-7,48 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,36-4,50 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 1H)
12		(K) 1,96	320,0 / 322,0	400 MHz, DMSO-d6: δ 6,98-7,47 (m, 4H), 4,73 (dd, J = 14,00, Hz, 1H), 4,49 (d, J = 19,60 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 20,00 Hz, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H)
13		(V) 3,14	282,0 / 284,0	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo -d) δ ppm 2,26 (d, J = 2,01 Hz, 5 H) 2,48 - 2,64 (m, 1 H) 3,20 (s, 1 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 4,29 - 4,55 (m, 3 H) 6,92 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H)
14		(V) 2,02	302,0 / 304,0	
15		(F) 1,97	268,3 / 270,2	¹ H RMN 400 MHz, MeOD: δ ppm 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 2H), 4,35 (d, J = 14,7, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 4H)
16		(V) 1,73	284,0 / 286,1	¹ H RMN 300 MHz, MeOD: δ ppm 7,22 (d, J = 6,6, 2H), 6,91 (d, J = 6,6, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,54 (d, J = 15, 1H), 4,34 (d, J = 15, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H)
17		(P) 0,82 / 0,84	268,3 / 270,3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 - 1,86 (m, 1 H) 1,90 - 2,19 (m, 2 H) 2,25 - 2,42 (m, 1 H) 3,23 - 3,32 (m, 2 H) 4,41 (s, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 4,73 - 4,85 (m, 1 H) 7,12 - 7,44 (m, 5 H)
18		(P) 0,92	282,3 / 284,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 - 1,84 (m, 1 H) 1,92 - 2,04 (m, 1 H) 2,04 - 2,17 (m, 1 H) 2,29 (s, 4 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 4,24 - 4,37 (m, 1 H) 4,53 - 4,64 (m, 1 H) 4,72 - 4,82 (m, 1 H) 7,14 (d, J = 4,02 Hz, 4 H)

19		(P) 0,96	300,0 / 302,0	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,65 - 1,85 (m, 1 H) 1,99 (s, 1 H) 2,21 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 1 H) 2,27 - 2,40 (m, 3 H) 2,59-2,26 (s, 1 H) 3,24 - 3,32 (m, 2H) 4,36 (d, <i>J</i> = 15,06 Hz, 1 H) 4,57 (d, <i>J</i> = 15,06 Hz, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 6,91 - 7,05 (m, 2 H) 7,25 (s, 1 H)
20		(P) 0,99	302,3 / 304,3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,68 - 1,87 (m, 1 H) 1,92 - 2,18 (m, 2 H) 2,22 - 2,39 (m, 1 H) 3,20 - 3,29 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 1 H) 4,53 - 4,64 (m, 1 H) 4,74 - 4,83 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,35 - 7,47 (m, 2 H)

(4-metoxifenil)cicloalquilaminas sustituidas**El intermediario 21: 4-(4-Metoxifenil)azepan**

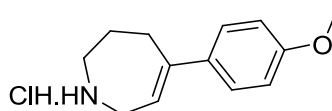
5

Etapa A 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 A una solución de 1-bromo-4-metoxibenceno (0,88 g, 4,7 mmol) en THF (50 ml) se añadió *n*-butil-litio (2,9 ml, 4,7 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, luego se añadió a un recipiente que contenía 4-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 4,7 mmol) en THF, se enfrió hasta -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y luego a 0 °C durante 15 min. Se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.
- 15 El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo como el eluyente para obtener 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,68 g, 45 %). LCMS: R.T. 0,96 min. LCMS (ES-API), *m/z* 320 (M-H).

Etapa B Clorhidrato de 5-(4-Metoxifenil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina

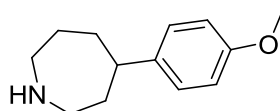
20



- Una mezcla de HCl en dioxano (10 ml, 40 mmol) y 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,68 g, 2,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con éter dietílico y se secó sobre sulfato de sodio para obtener 0,36 g clorhidrato de 5-(4-metoxifenil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina. LCMS: R.T. 0,61 min. LCMS (ES-API), *m/z* 204,0 (M+H).
- 25

Etapa C 4-(4-Metoxifenil)azepan

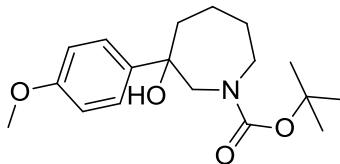
30



- Una mezcla de clorhidrato de 5-(4-metoxifenil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina (0,35 g, 1,5 mmol) y paladio sobre carbón al 10 % (0,2 g) en metanol (10 ml) se agitó durante la noche bajo presión de balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para obtener 4-(4-metoxifenil)azepan (0,26 g, 1,2 mmol, 79 %).
- 35 LCMS: R.T. 0,60 min. LCMS (ES-API), *m/z* 206,0 (M+H).

El intermediario **22**: 3-(4-Metoxifenil)azepan

Etapas A 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo

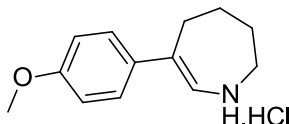


5

A una solución agitada de 1-bromo-4-metoxibenceno (0,67 ml, 5,4 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió *n*-butilitio (5 ml, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. A continuación, se añadió 3-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,14 g, 5,4 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 12 h. Se neutralizó con NH_4Cl saturado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (24 g) usando 10 % de acetato de etilo en hexano para obtener 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 57 %) en forma de una goma incolora. LCMS: R.T. 1,03 min. LCMS (ES-API), m/z 204 (M-117).

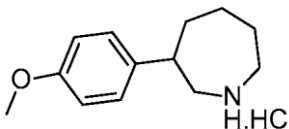
10

Etapas B Clorhidrato de 6-(4-Metoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina



Una solución de 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,78 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano) (3 ml, 12 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para obtener clorhidrato de 6-(4-metoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina (0,18 g, 62 %) en forma de una goma negra. LCMS: R.T. 0,60 min. LCMS (ES-API), m/z 204 (M + 1).

Etapas C clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)azepan

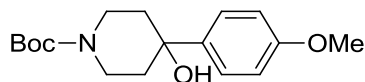


Una mezcla de clorhidrato de 6-(4-metoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina (0,3 g, 1,251 mmol) y Pd-C al 10 % (0,133 g, 1,251 mmol) en metanol (5 ml), se hidrogenó a 50 psi durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para obtener clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)azepan crudo (0,2 g, 57 %) en forma de una goma negra, usado sin ulterior purificación. LCMS: RT 0,62 min. LCMS (ES-API), m/z 206,1 (M + 1).

El intermediario **24**: clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)piperidina

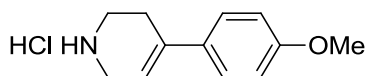
35

Etapas A 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



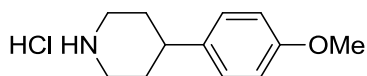
Una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 10,04 mmol) y éter dietílico (30 ml) se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido por la adición gota a gota de bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0,5 M en éter dietílico, 30 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego se neutralizó lentamente con 150 ml de agua helada y luego la mezcla resultante se extrajo con 3 x 150 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30:70 acetato de etilo:hexano para proporcionar 3 g de 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 %). LCMS: RT 1,950 min. LCMS (ES-API), m/z 305,5 (M-H). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (q, $J = 1,0\text{ Hz}$, 2H), 6,86 (q, $J = 1,0\text{ Hz}$, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,82 (d, $J = 11,5\text{ Hz}$, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (br. s, 2H), 1,75 (td, $J = 12,9, 4,8\text{ Hz}$, 2H), 1,56 (d, $J = 12,3\text{ Hz}$, 2H), 1,41 (s, 9H).

50

Etapla B clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

- 5 Una mezcla de 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 2,27 mmol) de la Etapa **A** y HCl en dioxano (4 ml, 16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

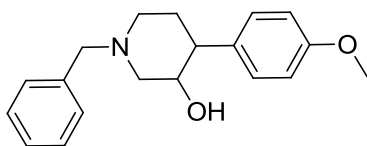
La masa cruda se concentró al vacío y el residuo sólido se lavó con 3 x 10 ml de DCM para remover impurezas no polares. La sal deseada se recolectó en forma de un sólido fino (480 mg, 93 %). LCMS: RT 1,27 min. LCMS (ES-API), m/z 190,2 (M+H). RMN: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,08 - 5,98 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,97 (br. s., 1H), 3,52 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 1H).

Etapla C Clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)piperidina

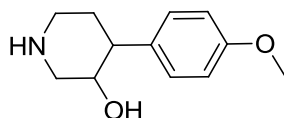
- 15 A una solución agitada de 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, HCl (3 g, 13,3 mmol) (de la etapa **B**) en metanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10 % (1,4 g) y la mezcla de reacción se agitó a 20 psi de hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite, que se lavó con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para obtener un sólido blanco (2 g, 70 % de rendimiento). LCMS (ES-API), m/z 192,1 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 - 8,36 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,07 - 2,87 (m, 4H), 2,87 - 2,65 (m, 4H).

El intermediario **24** *trans*-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-ol

- 25 **Etapla A:** *trans*-1-Bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol

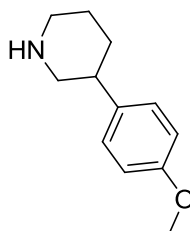


- 30 A una suspensión de tetraborohidrato de sodio (2,7 g, 72 mmol) en THF (200 ml) 0 °C se añadió gota a gota trifluoruro eterato de boro (8,8 ml, 70 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10 g, 36 mmol) (de S. Halazi et al WO 97/28140 (8/7/97)) disuelta en 100 ml de tetrahidrofurano. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción luego se neutralizó por la adición gota a gota de 100 ml de agua.
- 35 A continuación, se añadieron secuencialmente 100 ml de etanol, 100 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10 % y peróxido de hidrógeno (18 ml, 18 mmol) y la temperatura se elevó hasta reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar *trans*-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (8,5 g, 24,6 mmol, 69 % de rendimiento). LCMS (Método K) RT 1,99 min; m/z 298,0 (MH⁺).

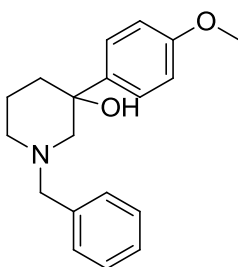
Etapla B: *trans*-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-ol

- 45 A una solución de *trans*-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (9 g, 30 mmol) en metanol (150 ml) se añadió Pd/C al 10 % (4,8 g) y la reacción se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador luego se eliminó por filtración a través de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar (+/-) *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (5,1 g, 24,6 mmol, 81 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 6,80 - 6,86 (m, 2 H) 4,30 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 3,37 - 3,43 (m, 1 H) 3,04 (dd, J = 11,58, 4,36 Hz, 1 H) 2,86 (d, J = 12,17 Hz, 1 H) 2,43 (td, J = 12,09, 2,67 Hz, 1 H) 2,22 - 2,35 (m, 2 H) 1,57 - 1,63 (m, 1 H) 1,43 - 1,54 (m, 1 H).

El intermediario **25**. 3-(4-Metoxifenil)piperidina.



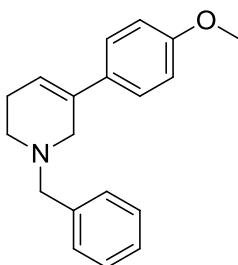
5 **Etapa A:** 1-Bencil-3-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol.



10 A una solución de 1-bencilpiperidin-3-ona (5 g, 26 mmol) en THF (30 ml) se añadió bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0,5 M en éter) (66 ml, 33 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 h y luego se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 1-bencil-3-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol crudo (5,1 g, 10,29 mmol, 38,9 % de rendimiento) y se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 298,2 (M+H) RT = 1,703 min.

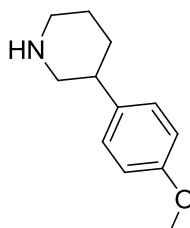
15

Etapa B: 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.



20 A una solución de 1-bencil-3-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (3,5 g, 11,8 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió HCl concentrado (3,6 ml, 43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con solución saturada de bicarbonato (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30 % de acetato de etilo en hexano para dar 1-bencil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,5 g, 4,2 mmol, 35,6 % de rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 280,2 (M+H) RT = 2,263 min; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 - 7,32 (m, 4H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,16 - 5,97 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,23 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,24 (d, J = 3,8 Hz, 2H).

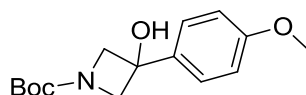
30 **Etapa C:** 3-(4-Metoxifenil)piperidina.



A una solución de 1-bencil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,5 g, 5,4 mmol) en 50 ml de metanol se añadió Pd/C al 10 % (1,14 g). Se introdujo gas hidrógeno por medio de balón y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite y el taco filtrante se lavó con metanol adicional (100 ml). Los filtrados se combinaron y el metanol se evaporó a presión reducida para dar 3-(4-metoxifenil)piperidina (950 mg, 3,73 mmol, 69,4 % de rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 192,2 (M+H) RT = 1,497 min; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (dt, J = 8,5, 2,0 Hz, 2H), 6,84 (dt, J = 8,5, 2,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,93 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 1,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H).

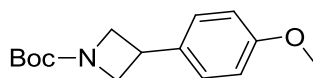
10 El intermediario **26** 3-(4-Metoxifenil)azetidina.

Etapla A. 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



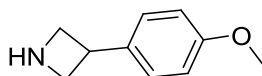
15 A una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 23 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0,5 M en éter) (47 ml, 23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y luego se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 25 % de acetato de etilo en hexano para dar 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 7,64 mmol, 32,7 % de rendimiento). LCMS (Método 107): m/z 280,7 (M+H) RT = 1,929 min; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

25 **Etapla B** 3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 A una solución de 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,9 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se añadió trietilsilano (5 ml, 31 mmol) seguido por TFA (1 ml, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla luego se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10 % de acetato de etilo en hexano para dar 3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo puro (380 mg, 1,37 mmol, 34,8 % de rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 264,0 (M+H) RT = 2,128 min; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 - 7,20 (m, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,82 - 3,69 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

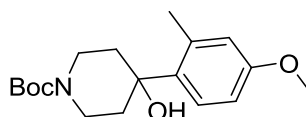
40 **Etapla C** 3-(4-Metoxifenil)azetidina



45 A una solución de 3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 1,4 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl concentrado (0,44 ml, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se removieron por evaporación a presión reducida y el residuo sólido se lavó con éter dietílico tres veces (3 x 10 ml) y luego se secó a presión reducida para dar 3-(4-metoxifenil)azetidina, HCl (125 mg, 0,6 mmol, 41 % de rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 164,0 (M+H) RT = 1,386 min; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (br. s., 1H), 9,12 (br. s., 1H), 7,37 (dt, J = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 6,96 (dt, J = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 4,12 - 3,89 (m, 3H), 3,76 (s, 3H).

50 El intermediario **27**. 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)piperidina, HCl.

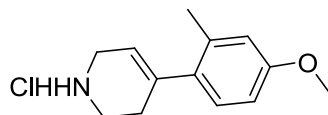
Etapla A. 4-hidroxi-4-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.



55

Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 10 mmol) en éter dietílico (100 ml) se enfrió rápidamente hasta 0 °C y una solución de bromuro de (4-metoxi-3-metilfenil)magnesio (0,5 M en éter) (20 ml, 10 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado (2,3 g, 71 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 - 6,61 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

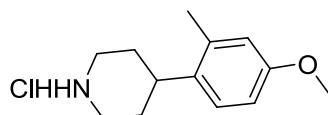
10 Etapa B. *Clorhidrato de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.*



15 Una solución de 4-hidroxi-4-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,3 g, 7,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se enfrió rápidamente hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 1,8 ml, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego los disolventes se evaporaron para proporcionar un compuesto crudo que se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (1,2 g, 82 %). LC/MS (Método P) RT = 0,63 min. (M+H)⁺ = 204,0; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 - 9,09 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 2H), 5,52 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (br. s., 2H), 3,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

20

Etapa C. *4-(4-Metoxi-2-metilfenil)piperidina, HCl.*



25

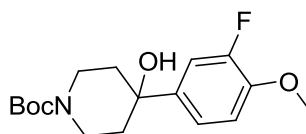
A una solución de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (500 mg, 2,5 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd/C al 10 % (524 mg) . Se introdujo gas hidrógeno bajo presión de balón y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de filtro de fibra de vidrio y el taco filtrante se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida para dar clorhidrato de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (500 mg, 87 % de rendimiento). LC/MS (Método P) RT = 0,63 min. (M+H)⁺ = 206,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 - 8,25 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,30 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,02 - 2,86 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,87 - 1,65 (m, 4H).

30

El intermediario **28**. *Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina.*

35

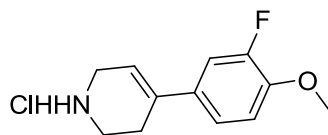
Etapa A. *4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo*



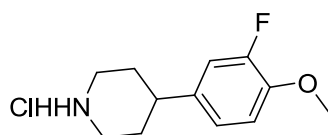
40 A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-metoxibenceno (2 g, 9,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a - 78 °C se añadió una solución de *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 7,9 ml, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 2 h y luego una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,94 g, 9,7 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 12 h. Se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2,0 g (63 %) del compuesto deseado; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (dd, *J* = 13,3, 2,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,85 (br. s., 2H), 3,82 (s, 3H), 1,86 - 1,68 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 12,0 Hz, 3H), 1,46 - 1,38 (m, 11H).

45

50

Etapla B. clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

- 5 Una solución de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se enfrió rápidamente hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl en 1,4 dioxano (4,0 M, 10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego los disolventes se removieron para proporcionar un compuesto crudo que se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (1,2 g, 82 %). LC/MS (Método 109) RT = 1,798 min. (M+H)⁺ = 207,8; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 - 9,09 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 2H), 5,52 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (br. s., 2H), 3,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

Etapla C. Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina.

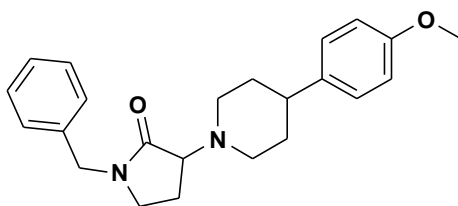
- 15 A una solución de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (300 mg, 1,4 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (154 mg) . Se introdujo gas hidrógeno bajo presión de balón y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de filtro de fibra de vidrio y el taco filtrante se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida para dar 4-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (500 mg, 87 % de rendimiento). LC/MS (Método P) RT = 0,60min. (M+H)⁺ = 210,1.

1-bencil-3((4-metoxifenil)cicloalquilamino)pirrolidin-2-onas racémicas

- 25 1-bencil-3((4-metoxifenil)cicloalquilamino)pirrolidin-2-onas y -piperidonas racémicas se sintetizaron condensando las lactamas de la Tabla I con aminas cíclicas **21-28** en presencia de una base de amina impedida. Sigue un procedimiento representativo:

El intermediario **A**: 1-Bencil-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona

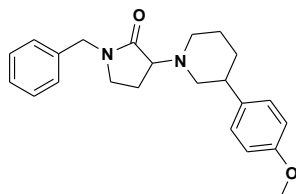
30



- 35 Una solución de 3-bromo-1-bencil-pirrolidin-2-ona (1,4 g, 5,1 mmol)(intermediario **3**), 4-(4-metoxifenil)-piperidina (0,98 g, 5,1 mmol) y DIPEA (3,6 ml, 20,6 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró para obtener 2,1 g de producto crudo, que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (24 g) usando 100 % de EtOAc para obtener 1-bencil-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (1,4 g, 71 %). ¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 1,51 - 1,65 (m, 2 H) 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 2,27 - 2,45 (m, 2 H) 2,66 - 2,83 (m, 2 H) 2,99 - 3,23 (m, 3 H) 3,45 - 3,54 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 4,29 - 4,46 (m, 2 H) 6,85 (d, *J* = 9,04 Hz, 2 H) 7,16 (d, *J* = 9,04 Hz, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H). LCMS: R.T. 1,76 min. LCMS (ES-API), 365,2 m/z (M + H).

40

El intermediario **B**: 1-Bencil-3-(3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona:

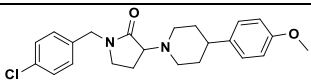
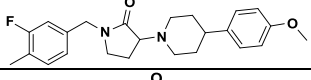
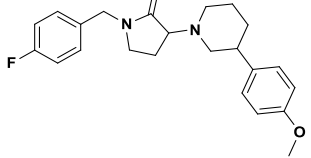
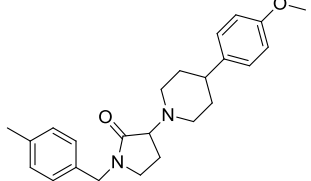
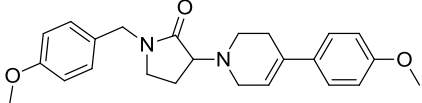
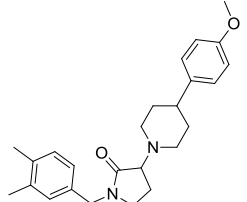
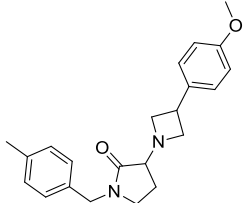
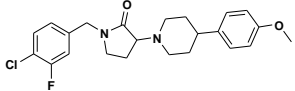
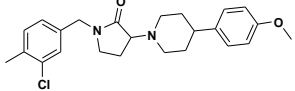
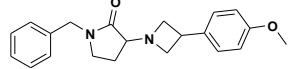
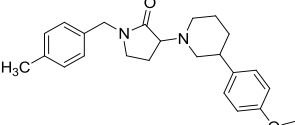


45

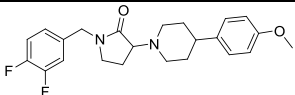
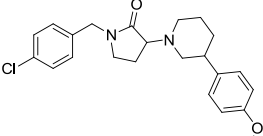
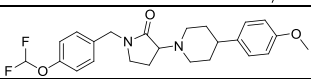
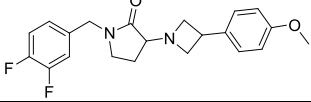
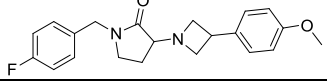
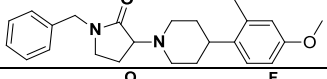
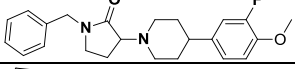
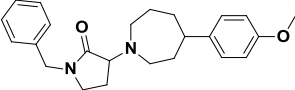
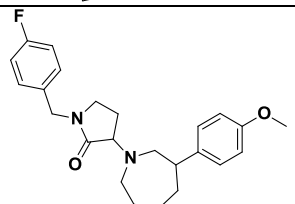
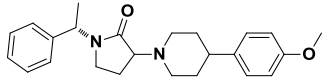
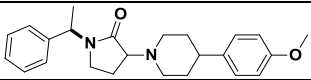
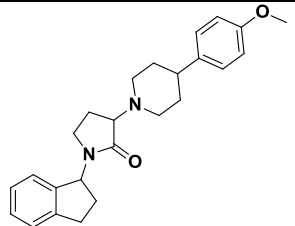
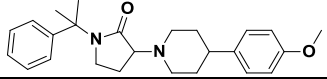
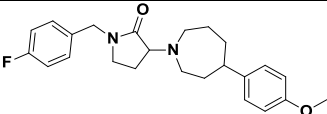
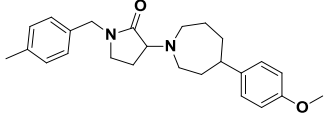
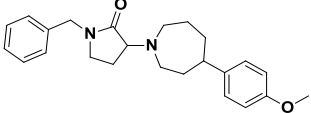
Por medio de un procedimiento análogo a la síntesis de 1-bencil-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona, se obtuvo 1-bencil-3-(3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona a partir del intermediario **3** y amina **25** (1,4 g, 71 %).
 1H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 1,40 (br. s., 1 H) 1,47 - 1,61 (m, 1 H) 1,63 - 1,82 (m, 2 H) 1,90 - 1,96 (m, 1 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 2,20 (s, 1 H) 2,61 (br. s., 3 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 3,48 (d, *J* = 2,01 Hz, 2 H) 3,72 (d, *J* = 1,00 Hz, 3 H) 4,25 - 4,45 (m, 2 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 7,11 - 7,22 (m, 4 H) 7,24 - 7,35 (m, 3 H). LCMS: R.T. 1,75-1,76 min. LCMS (ES-API), 365,2 m/z (M + H).

Los intermediarios **C-AJ** en la Tabla 2 se prepararon combinando 1-bencil-3-bromo-pirrolidin-2-onas y -piperidin-2-onas de la Tabla 1 con aminas **21-28**.

Tabla 2: 1-bencil-3((4-metoxifenil)cicloalquilamino)pirrolidin-2-onas racémicas

Int. N.º	Estructura	LCMS R.T. (min)	LCMS Ion (M+H)
C		1,02	399,0
D		1,11	397,2
E		1,04	383,2
F		1,92	379,2
G		2,03	393,2
H		2,53	393,2
I		2,42	351,2
J		0,82	417,0
K		0,84	413,0
L		0,93	337,2
M		1,10	379,0

ES 2 693 250 T3

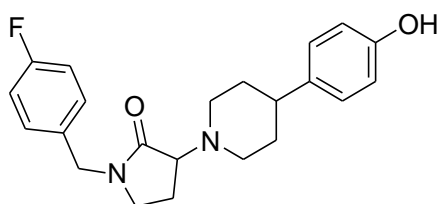
N		1,99	401,0
O		2,04	399,0
P		2,04	431,0
Q		2,01	373,0
R		1,98	355,0
S		1,02	379,2
T		1,0	383,2
U		0,77	379,2
V		1,09	397,2
W		0,83	379,1
X		0,81	379,1
Y		0,81	391,2
Z		0,79	393,2
AA		0,78	397,2
AB		0,81	393,2
AC		0,77	379,2

AD		1,08	393,6
AE		1,12	411,3
AF		0,79	379,6
AG		1,15	413,2
AH		1,89	399,1
AI		1,03	369,2
AJ		1,04	383,2

Los compuestos finales se prepararon por clivaje del grupo metoxi de intermediarios **A-AJ** usando tribromuro de boro, seguido en algunos casos por cromatografía quiral para separar los enantiómeros individuales.

5 Ejemplo 1

1-(4-Fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



10

A una solución de 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (**AJ**) (3 g, 7,9 mmol) en diclorometano seco (100 ml) bajo una atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió tribromuro de boro 1 M en diclorometano (39 ml, 39 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h, con agitación. La reacción se neutralizó con agua (30 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se concentró.

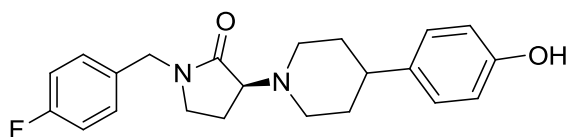
15

El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando 15 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona racémica (2,1 g, 73 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 - 1,74 (m, 4 H) 1,90 - 2,11 (m, 2 H) 2,24 - 2,42 (m, 2 H) 2,65 - 2,80 (m, 2 H) 2,99 - 3,23 (m, 3 H) 3,40 - 3,54 (m, 1 H) 4,27 - 4,46 (m, 2 H) 6,61 - 6,70 (m, 2 H) 6,95 - 7,04 (m, 2 H) 7,17 - 7,31 (m, 4 H) 9,10 - 9,16 (m, 1 H). LCMS: R.T. 0,880 min. LCMS (ES-API), 369,2 m/z (M + H). Una porción del racemato (40 mg) se separó

20

por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 35 % de disolvente B, donde el disolvente A = CO₂ y el disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico **1** mostró un RT de 4,35 min y el pico **2** mostró un RT de 6,29 min.

Ejemplo 2a

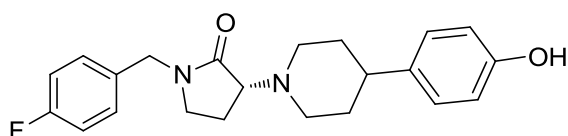
(S)-1-(4-Fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

5

Primer enantiómero eluido, pico **1**, de la separación quiral del Ejemplo 1. Rendimiento 11 mg. LC/MS RT = 1,275 min. (M+H)⁺ = 369,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,59 (m, 1 H) 1,65 - 1,75 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 2,24 - 2,43 (m, 1 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 2,72 - 2,85 (m, 2H) 2,96 - 3,05 (m, 2 H) 3,09 - 3,23 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 4,23 - 4,50 (m, 2 H) 6,58 - 6,71 (m, 2 H) 6,96 - 7,10 (m, 2 H) 7,15 - 7,21 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 9,06 - 9,19 (m, 1 H).

10

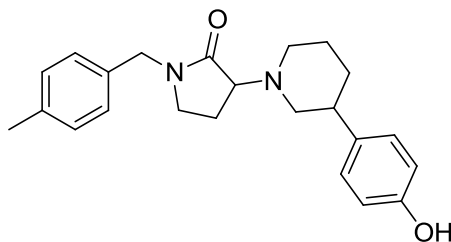
Ejemplo 2b

15 *(R)*-1-(4-Fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

20

Segundo enantiómero eluido, pico **2**, de la separación quiral del Ejemplo 1. Rendimiento 13 mg. LC/MS RT = 1,277 min. (M+H)⁺ = 369,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,59 (m, 1 H) 1,65 - 1,75 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 2,24 - 2,43 (m, 1 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 2,72 - 2,85 (m, 2H) 2,96 - 3,05 (m, 2 H) 3,09 - 3,23 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 4,23 - 4,50 (m, 2 H) 6,58 - 6,71 (m, 2 H) 6,96 - 7,10 (m, 2 H) 7,15 - 7,21 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 9,06 - 9,19 (m, 1 H).

25 Ejemplo 3

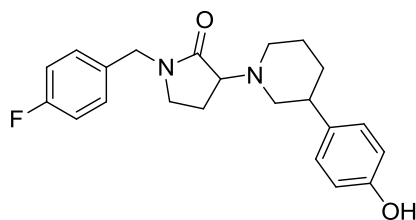
1-(4-Metilbencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

30

El intermediario **M** (110 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 103 mg de producto. LC/MS RT = 1,48, 1,51 min. (M+H)⁺ = 365; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 2,04 (m, 4 H) 2,28 (d, J = 5,52 Hz, 5 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,26 (d, J = 6,53 Hz, 4 H) 3,65 - 3,80 (m, 2 H) 4,39 (d, J = 3,01 Hz, 3 H) 6,75 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,02 - 7,20 (m, 6 H) 9,35 - 9,45 (m, 1 H) 10,34 - 10,54 (m, 1 H).

35

Ejemplo 4

1-(4-Fluorobencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

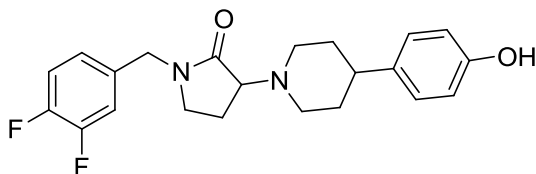
40

El intermediario **E** (150 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 80 mg de producto. LC/MS (Método N) RT = 1,30, 1,41 min. (M+H)⁺ = 369. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 - 1,39 (m, 1 H)

1,47 - 1,56 (m, 1 H) 1,68 - 1,82 (m, 1 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,10 - 2,22 (m, 1 H) 2,30 - 2,37 (m, 1 H) 2,53 - 2,60 (m, 1 H) 2,61 - 2,74 (m, 1 H) 2,85 - 2,94 (m, 1 H) 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 3,40 - 3,50 (m, 1 H) 4,21 - 4,46 (m, 2 H) 6,66 - 6,73 (m, 2 H) 6,97 - 7,04 (m, 1 H) 7,06 - 7,18 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 9,08 - 9,16 (m, 1 H).

5 Ejemplo 5

1-(3,4-Difluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

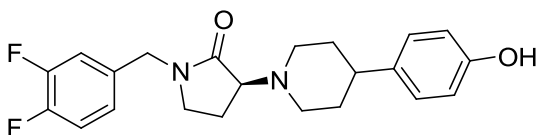


10 El intermediario **N** (150 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 23 mg de producto. LC/MS RT = 1,474 min. (M+H)⁺ = 367; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 2,04 (m, 4 H) 2,28 (d, J = 5,52 Hz, 5 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,26 (d, J = 6,53 Hz, 4 H) 3,65 - 3,80 (m, 2 H) 4,39 (d, J = 3,01 Hz, 3 H) 6,75 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,02 - 7,20 (m, 6 H) 9,35 - 9,45 (m, 1 H) 10,34 - 10,54 (m, 1 H). Una porción del racemato (20 mg) se separó por SFC en una Chiralpak-AD H 250 mm X 4,6 mm, 5 micrómetros columna eluyendo con 35 % de disolvente B, donde disolvente A = CO₂ y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico **1** mostró un RT de 3,50 min y el pico **2** mostró un RT de 7,17 min.

Ejemplo 6a

20

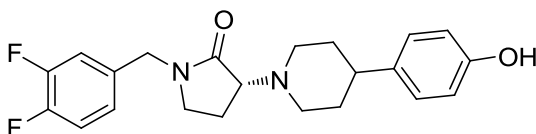
(S)-1-(3,4-Difluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



25 Primer enantiómero eluido, pico **1**, de la separación quiral del Ejemplo 5. Rendimiento 1,5 mg. LC/MS RT = 2,107 min. (M+H)⁺ = 387; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,69 - 1,85 (m, 4 H) 2,03 - 2,26 (m, 2 H) 2,38 - 2,50 (m, 2 H) 2,73 - 2,80 (m, 1 H) 2,90 (d, J = 11,04 Hz, 1 H) 3,15 - 3,21 (m, 1 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 3,64 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,40 - 4,56 (m, 2 H) 6,68 - 6,77 (m, 2 H) 7,03 - 7,13 (m, 3 H) 7,18 - 7,30 (m, 2 H).

30 Ejemplo 6b

(R)-1-(3,4-Difluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona

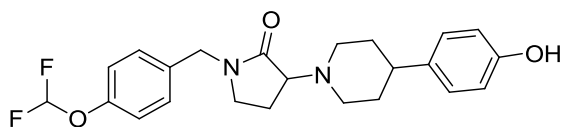


35 Segundo enantiómero eluido, pico **2**, de la separación quiral del Ejemplo 5. Rendimiento 1,8 mg. LC/MS RT = 2,107 min. (M+H)⁺ = 387; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,71 - 1,86 (m, 5 H) 2,05 - 2,26 (m, 3 H) 2,46 (td, J = 10,67, 4,77 Hz, 3 H) 2,75 (td, J = 11,04, 3,51 Hz, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 3,15 - 3,25 (m, 2 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 4,38 - 4,56 (m, 3 H) 6,68 - 6,78 (m, 3 H) 7,03 - 7,13 (m, 4 H) 7,20 - 7,32 (m, 3 H).

40

Ejemplo 7

1-(4-(Difluorometoxi)bencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



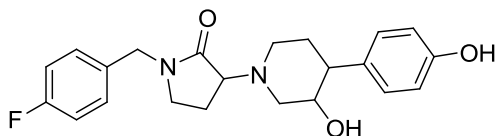
45

El intermediario **P** (209 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 33 mg de producto. LC/MS RT = 1,474 min. (M+H)⁺ = 417; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 - 1,64 (m, 2 H) 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 1,88 - 1,96 (m, 1 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,26 - 2,39 (m, 2 H) 2,63 - 2,85 (m, 2 H) 3,00 - 3,05 (m, 1 H) 3,14 (d, J =

8,03 Hz, 2 H) 3,47 (s, 1 H) 4,37 (d, $J = 18,07$ Hz, 2 H) 6,63 - 6,72 (m, 2 H) 6,97 - 7,38 (m, 7 H) 9,11 (s, 1 H).

Ejemplo 8

5 *1-(4-Fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.*

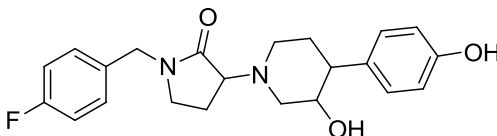


10 El intermediario **AH** (250 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 36,8 mg de producto. LC/MS RT = 0,815, 0,830 min. $(M+H)^+ = 385$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 - 1,68 (m, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 2,34 - 2,43 (m, 0 H) 2,54 - 2,73 (m, 1 H) 2,83 - 2,95 (m, 1 H) 3,17 (s, 5 H) 3,40 - 3,55 (m, 3 H) 4,35 (s, 3 H) 6,66 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 7,01 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 7,17 (d, $J = 1,51$ Hz, 2 H) 7,26 (d, $J = 5,52$ Hz, 2 H). Una porción del producto (31 mg) se separó en los diastereómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-AS H 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 30 % de disolvente B, donde el disolvente A = CO_2 y el disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico 1 mostró un RT de 3,21 min, pico 2 mostró un RT de 3,76 min, pico 3 mostró un RT de 5,47 min y el pico 4 mostró un RT de 4,38 min.

Ejemplo 9a

20

1-(4-Fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

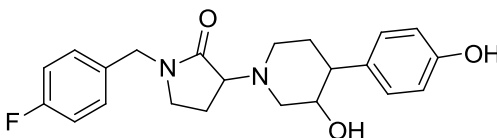


25 Primer diastereómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 4,5 mg. SFC (Método 108) RT = 3,21 min. LC/MS RT = 1,866 min. $(M+H)^+ = 385$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29-7,33 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 4,41 (d, $J = 14,80$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 14,80$ Hz, 1H), 3,77-3,78 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,25-3,31 (m, 3H), 2,78 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H), 2,23-2,30 (m, 3H), 2,09 (q, $J = 8,40$ Hz, 1H), 1,75-1,78 (m, 2H).

30

Ejemplo 9b

1-(4-Fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



35

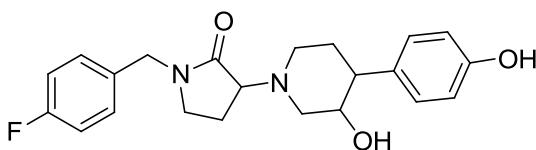
Segundo diastereómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 3,8 mg. SFC (Método 108) RT = 3,76 min. LC/MS RT = 1,872 min. $(M+H)^+ = 385$; 1H RMN 400 MHz (CD_3OD) δ 7,28-7,31 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 4H), 6,73 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 4,51 (d, $J = 14,80$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 14,40$ Hz, 1H), 3,75-3,76 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 3H), 2,88 (q, $J = 7,20$ Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,20-2,32 (m, 3H), 1,74-1,76 (m, 1H).

40

Ejemplo 9c

1-(4-Fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

45

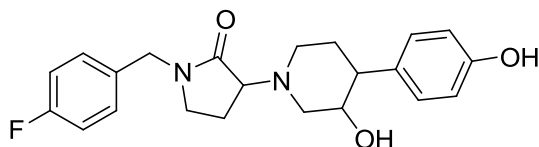


Tercer diastereómero eluido, pico 3, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 3,3 mg. SFC (Método 108) RT = 5,47min. LC/MS RT = 1,866 min. $(M+H)^+ = 385$; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30-7,33 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J = 14,80$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 14,80$ Hz, 1H), 3,77 (q, $J = 4,40$ Hz, 1H),

3,67-3,72 (m, 1H), 3,25-3,34 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 2H), 2,30-2,49 (m, 3H), 2,07-2,10 (m, 1H), 1,77-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 9d

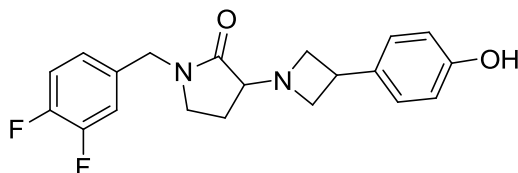
5 *1-(4-Fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.*



10 Cuarto diastereómero eluido, pico **4**, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 3,0 mg. SFC (Método 108) RT = 4,38 min. LC/MS RT = 1,869 min. (M+H)⁺ = 385; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28-7,31 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 4H), 6,73 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 14,80 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,80 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 4,40 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 18,00 Hz, 1H), 3,23-3,31 (m, 2H), 2,98 (t, J = 14,00 Hz, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,29 (q, J = 6,40 Hz, 1H), 2,07 (q, J = 8,40 Hz, 1H), 1,75-1,79 (m, 2H).

15 Ejemplo 10

1-(3,4-Difluorobencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidín-1-il)pirrolidin-2-ona.

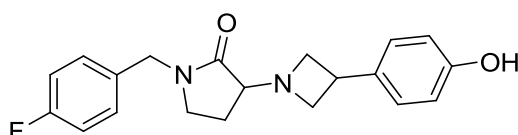


20 El intermediario **Q** (150 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 95 mg de producto. LC/MS RT = 1,245 min. (M+H)⁺ = 359; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 1 H) 1,99 - 2,16 (m, 1 H) 3,08 - 3,26 (m, 9 H) 3,48 - 3,55 (m, 2 H) 3,63 - 3,73 (m, 2 H) 4,36 (d, J = 10,04 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 1 H) 8,90 - 9,52 (m, 1 H).

Ejemplo 11

1-(4-Fluorobencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidín-1-il)pirrolidin-2-ona.

30

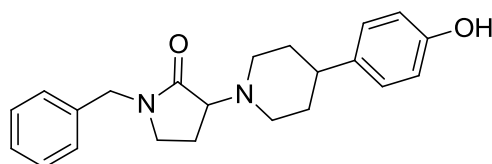


35 El intermediario **R** (160 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 84 mg de producto. LC/MS RT = 1,182 min. (M+H)⁺ = 341; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 - 1,71 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 3,08 - 3,27 (m, 6 H) 3,47 - 3,55 (m, 1 H) 3,62 - 3,75 (m, 2 H) 4,35 (d, J = 11,55 Hz, 2 H) 6,67 - 6,77 (m, 2 H) 7,11 - 7,22 (m, 4 H) 7,27 (dd, J = 8,53, 5,52 Hz, 2 H) 9,21 (s, 1 H).

Ejemplo 12

40

1-Bencil-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



45 El intermediario **A** (1000 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 290 mg de producto. LC/MS RT = 1,394 min. (M+H)⁺ = 351. 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 1,58-1,72 (m, 4H), 1,91-1,94 (m, 3H), 2,30-2,37 (m, 2H), 2,67-2,81 (m, 2H), 3,15-

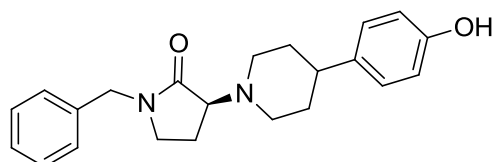
3,31 (m, 4H), 4,39 (q, $J = 50,00$ Hz, 3H), 6,68 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,22-7,38 (m, 8H), 9,13 (s, 1H). La mayor parte del producto (250 mg) se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 30 % de disolvente B, donde disolvente A = CO₂ y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico 1 mostró un RT de 5,84 min y el pico 2

5

Ejemplo 13a

(S)-1-Bencil-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

10



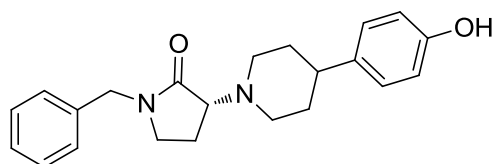
Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del compuesto 12. Rendimiento 88 mg. LC/MS RT = 1,780 min. $(M+H)^+ = 351,2$; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,74 - 1,84 (m, 4 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 2,47 (td, $J = 10,79$, 4,52 Hz, 2 H) 2,76 (td, $J = 11,04$, 3,51 Hz, 1 H) 2,90 (d, $J = 11,04$ Hz, 1 H) 3,12 - 3,20 (m, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,64 (t, $J = 9,04$ Hz, 1 H) 4,38 - 4,60 (m, 2 H) 6,67 - 6,76 (m, 2 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 - 7,40 (m, 5 H).

15

Ejemplo 13b

(R)-1-Bencil-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

20

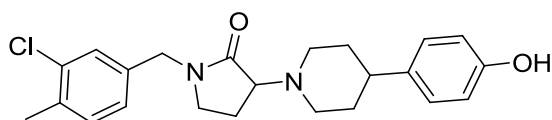


Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del compuesto 12. Rendimiento 96 mg. LC/MS RT = 1,783 min. $(M+H)^+ = 351,2$; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,74 - 1,86 (m, 4 H) 2,02 - 2,13 (m, 1 H) 2,15 - 2,25 (m, 1 H) 2,41 - 2,52 (m, 2 H) 2,76 (td, $J = 11,04$, 3,51 Hz, 1 H) 2,90 (d, $J = 11,04$ Hz, 1 H) 3,14 - 3,30 (m, 2 H) 3,64 (t, $J = 9,04$ Hz, 1 H) 4,38 - 4,58 (m, 2 H) 6,69 - 6,75 (m, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 - 7,39 (m, 5 H).

30 Ejemplo 14

1-(3-Cloro-4-metilbencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

35



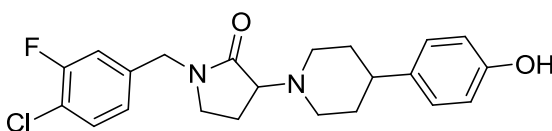
El intermediario K (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 2 mg de producto. LC/MS RT = 1,677 min. $(M+H)^+ = 399,0$; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 - 1,72 (m, 4 H) 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 2,31 (s, 6 H) 2,69 - 2,81 (m, 2 H) 2,99 - 3,06 (m, 1 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 4,28 - 4,41 (m, 2 H) 6,63 - 6,72 (m, 2 H) 7,01 (s, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 9,08 - 9,15 (m, 1 H).

40

Ejemplo 15

1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

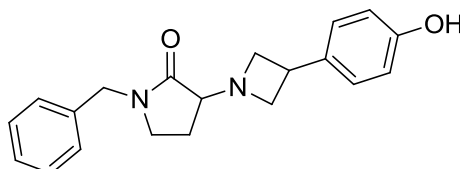
45



El intermediario **J** (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 15 mg de producto. LC/MS RT = 1,575 min. (M+H)⁺ = 403,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 - 1,60 (m, 3 H) 1,64 - 1,73 (m, 3 H) 1,87 - 1,97 (m, 2 H) 2,04 - 2,13 (m, 2 H) 2,28 - 2,39 (m, 3 H) 2,64 - 2,72 (m, 2 H) 2,74 - 2,81 (m, 1 H) 3,03 (d, J = 11,55 Hz, 2 H) 3,12 - 3,22 (m, 3 H) 3,49 (t, J = 8,53 Hz, 2 H) 4,31 - 4,48 (m, 3 H) 6,64 - 6,72 (m, 3 H) 7,02 (d, J = 8,53 Hz, 3 H) 7,10 (dd, J = 8,53, 1,51 Hz, 2 H) 7,26 (dd, J = 10,04, 2,01 Hz, 2 H) 7,57 (t, J = 8,03 Hz, 2 H) 9,12 (br. s., 1 H).

Ejemplo 16

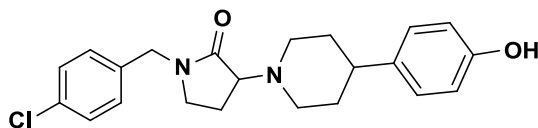
10 *1-Bencil-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidín-1-il)pirrolidín-2-ona.*



15 El intermediario **L** (150 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 40 mg de producto. LC/MS RT = 1,154 min. (M+H)⁺ = 323,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 - 1,68 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 3,11 - 3,25 (m, 4 H) 3,51 (t, J = 7,37 Hz, 1 H) 3,62 - 3,74 (m, 2 H) 4,28 - 4,44 (m, 2 H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 7,13 - 7,38 (m, 7 H) 9,23 (br. s., 1 H).

Ejemplo 17

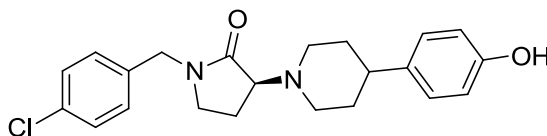
20 *1-(4-Clorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidín-1-il)pirrolidín-2-ona.*



25 El intermediario **C** (150 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 24 mg de producto. LC/MS RT = 1,576 min. (M+H)⁺ = 385; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 - 1,73 (m, 1 H) 2,19 - 2,33 (m, 2 H) 2,62 (d, J = 7,93 Hz, 4 H) 2,77 (d, J = 18,51 Hz, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 3 H) 3,40 - 3,46 (m, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 6,63 - 6,77 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 8,69 Hz, 2 H) 7,15 - 7,26 (m, 2 H) 7,33 - 7,49 (m, 2 H) 9,03 - 9,34 (m, 1 H). El producto racémico se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 30 % de disolvente B, donde disolvente A = CO₂ y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico 1 mostró un RT de 5,94 min y el pico 2 mostró un RT de 10,59 min.

Ejemplo 18a

35 *(S)-1-(4-Clorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidín-1-il)pirrolidín-2-ona.*

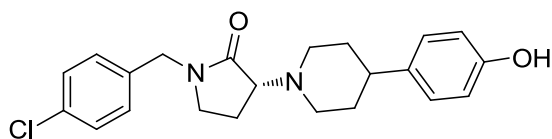


40 Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del compuesto 17. Rendimiento 3,9 mg. LC/MS RT = 2,315 min. (M+H)⁺ = 385,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,68 - 1,85 (m, 4 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,16 - 2,24 (m, 1 H) 2,37 - 2,50 (m, 2 H) 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,86 - 2,95 (m, 1 H) 3,23 - 3,32 (m, 3 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 1 H) 6,71 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,01 - 7,13 (m, 2 H) 7,20 - 7,30 (m, 2 H) 7,36 (s, 2 H).

45

Ejemplo 18b

(R)-1-(4-Clorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



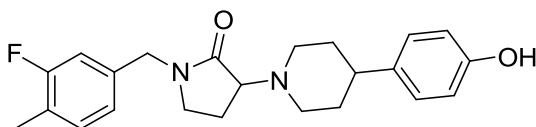
5

Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del compuesto 17. Rendimiento 4,7 mg. LC/MS RT = 2,350 min. (M+H)⁺ = 385,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,68 - 1,85 (m, 4 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,16 - 2,24 (m, 1 H) 2,37 - 2,50 (m, 2 H) 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,86 - 2,95 (m, 1 H) 3,23 - 3,32 (m, 3 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 1 H) 6,71 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,01 - 7,13 (m, 2 H) 7,20 - 7,30 (m, 2 H) 7,36 (s, 2 H).

10

Ejemplo 19

15 1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

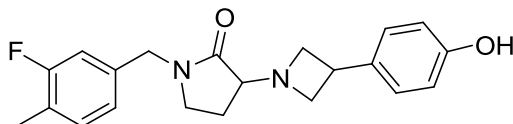


El intermediario D (120 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 18 mg de producto. LC/MS RT = 1,552 min. (M+H)⁺ = 383,0; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 - 1,92 (m, 4 H) 2,21 (d, J = 1,13 Hz, 4 H) 2,27 - 2,38 (m, 2 H) 2,68 - 2,86 (m, 1 H) 2,97 - 3,18 (m, 2 H) 3,41 - 3,65 (m, 1 H) 4,21 - 4,48 (m, 2 H) 6,56 - 6,74 (m, 2 H) 6,89 - 7,11 (m, 4 H) 7,21 - 7,35 (m, 1 H).

20

Ejemplo 20

1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidín-1-il)pirrolidin-2-ona.



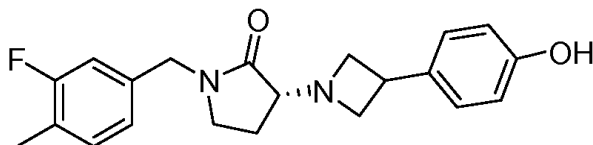
30

El intermediario AI (120 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 35 mg de producto. LC/MS RT = 1,400 min. (M+H)⁺ = 355,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 1,68 (m, 1 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 2,21 (d, J = 2,01 Hz, 3 H) 3,06 - 3,15 (m, 2 H) 3,22 - 3,33 (m, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,62 - 3,76 (m, 3 H) 4,33 (d, J = 14,56 Hz, 2 H) 6,61 - 6,77 (m, 2 H) 6,87 - 7,02 (m, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,25 (s, 1 H). Una porción del producto (25 mg) se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 40 % de disolvente B, donde disolvente A = CO₂ y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 4 ml/min. El pico 1 mostró un RT de 1,81 min y el pico 2 mostró un RT de 2,38 min.

35

Ejemplo 21a

(R)-1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidín-1-il)pirrolidin-2-ona.

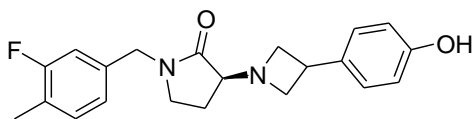


45

Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 20. Rendimiento 5,6 mg. LC/MS RT = 2,056 min. (M+H)⁺ = 355,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,65 - 1,82 (m, 1 H) 2,26 (d, J = 2,01 Hz, 4 H) 3,29 (d, J = 16,56 Hz, 1 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,71 (s, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 3,89 - 4,02 (m, 1 H) 4,42 (d, J = 17,07 Hz, 2 H) 6,65 - 6,79 (m, 2 H) 6,94 - 7,05 (m, 2 H) 7,14 - 7,27 (m, 3 H).

50

Ejemplo 21b

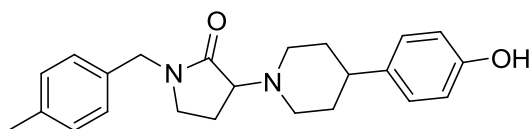
(S)-1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidín-1-il)pirrolidín-2-ona.

5

Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 20. Rendimiento 4,1 mg. LC/MS RT = 2,043 min. $(M+H)^+ = 355,0$; 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,65 - 1,82 (m, 1 H) 2,26 (d, $J = 2,01$ Hz, 4 H) 3,29 (d, $J = 16,56$ Hz, 1 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,71 (s, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 3,89 - 4,02 (m, 1 H) 4,42 (d, $J = 17,07$ Hz, 2 H) 6,65 - 6,79 (m, 2 H) 6,94 - 7,05 (m, 2 H) 7,14 - 7,27 (m, 3 H).

10

Ejemplo 22

3-(4-(4-Hidroxifenil)piperidín-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidín-2-ona.

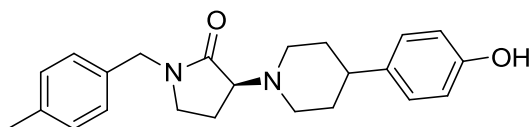
15

El intermediario **F** (1000 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 98 mg de producto. LC/MS RT = 1,544 min. $(M+H)^+ = 365$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 - 1,81 (m, 4 H) 1,84 - 2,16 (m, 2 H) 2,28 (s, 5 H) 2,60 - 2,88 (m, 2 H) 2,95 - 3,25 (m, 3 H) 3,40 - 3,55 (m, 1 H) 4,21 - 4,46 (m, 2 H) 6,62 - 7,18 (m, 8 H) 9,12 (br. s., 1 H). El racemato se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 30 % de disolvente B, donde disolvente A = CO_2 y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico 1 mostró un RT de 6,67 min y el pico 2 mostró un RT de 9,74 min.

20

25

Ejemplo 23a

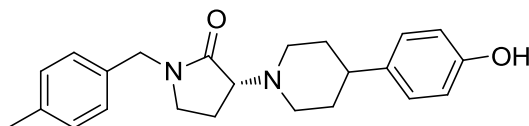
(S)-3-(4-(4-Hidroxifenil)piperidín-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidín-2-ona.

30

Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 22. Rendimiento 6 mg. LC/MS RT = 1,849 min. $(M+H)^+ = 365,2$ 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,79 (ddd, $J = 9,91, 6,15, 4,02$ Hz, 4 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,46 (d, $J = 4,02$ Hz, 2 H) 2,75 (d, $J = 3,51$ Hz, 1 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 3,10 - 3,30 (m, 3 H) 3,62 (t, $J = 8,78$ Hz, 1 H) 4,31 - 4,55 (m, 2 H) 6,67 - 6,77 (m, 2 H) 7,02 - 7,10 (m, 2 H) 7,17 (br. s., 0 H).

35

Ejemplo 23b

(R)-3-(4-(4-Hidroxifenil)piperidín-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidín-2-ona.

40

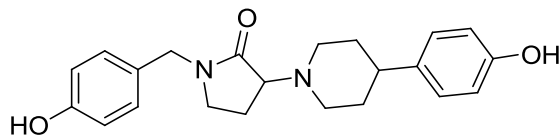
Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 22. Rendimiento 34 mg. LC/MS RT = 1,841 min. $(M+H)^+ = 365,2$ 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 2,01 - 2,21 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,36 - 2,49 (m, 2 H) 2,73 (br. s., 1 H) 2,86 (br. s., 1 H) 3,06 - 3,28 (m, 3 H) 3,30 - 3,33 (m, 1 H) 3,60 (s, 1 H) 4,30 - 4,53 (m, 2 H) 6,72 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 7,05 (d, $J = 8,03$ Hz, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 4 H).

45

Ejemplo 24

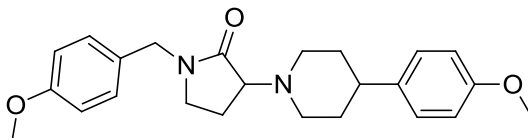
1-(4-Hidroxibencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

5



Etapa A. 1-(4-Metoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

10



15

Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pirrolidin-2-ona (**G**) (400 mg, 1,02 mmol), MeOH (4 ml) y etanol (8 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, seguido por la adición de Pd/C al 10 % (108 mg). A continuación, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y 25 psi de presión de hidrógeno. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Rendimiento: 400 mg. LCMS (método F) RT 2,36 min, m/z 395,2 (MH⁺).

Etapa B. 1-(4-Hidroxibencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

20

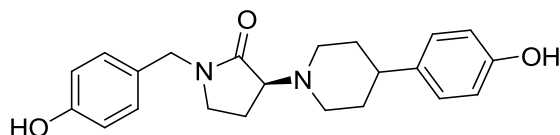
El producto de la etapa **A** se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 60 mg del compuesto del título del Ejemplo 24. LC/MS RT = 1,012 min. (M+H)⁺ = 367,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,61 (m, 2 H) 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 1,91 (s, 2 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,23 - 2,41 (m, 2 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,42 - 3,52 (m, 1 H) 3,91 (s, 1 H) 4,20 - 4,34 (m, 2 H) 6,60 - 6,77 (m, 4 H) 7,02 (d, J = 8,03 Hz, 4 H) 9,10 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H). Una porción del producto (50 mg) se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 30 % de disolvente B, donde disolvente A = CO₂ y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico **1** mostró un RT de 5,12 min y el pico **2** mostró un RT de 6,47 min.

25

Ejemplo 25a

30

(*S*)-1-(4-Hidroxibencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



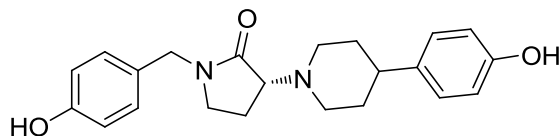
35

Primer enantiómero eluido, pico **1**, de la separación quiral del Ejemplo 24. Rendimiento 18 mg. LC/MS RT = 1,546 min. (M+H)⁺ = 367,2 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,66 - 1,83 (m, 4 H) 1,96 - 2,21 (m, 2 H) 2,38 - 2,51 (m, 2 H) 2,73 (td, J = 11,04, 3,51 Hz, 1 H) 2,83 - 2,95 (m, 1 H) 3,08 - 3,31 (m, 3 H) 3,60 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,23 - 4,46 (m, 2 H) 6,65 - 6,82 (m, 4 H) 7,00 - 7,17 (m, 4 H).

40

Ejemplo 25b

(*R*)-1-(4-Hidroxibencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

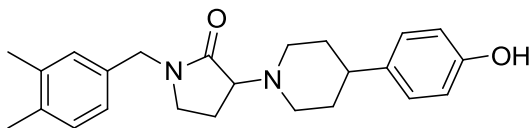


45

Segundo enantiómero eluido, pico **2**, de la separación quiral del Ejemplo 24. Rendimiento 20 mg. LC/MS RT = 1,544 min. (M+H)⁺ = 367,2 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 2,38 - 2,49 (m, 2 H) 2,74 (td, J = 11,04, 3,51 Hz, 1 H) 2,89 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 3,08 - 3,30 (m, 3 H) 3,60 (t, J = 8,53 Hz, 1 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 4,40 - 4,48 (m, 1 H) 6,67 - 6,80 (m, 4 H) 7,02 - 7,17 (m, 4 H).

Ejemplo 26

1-(3,4-Dimetilbencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



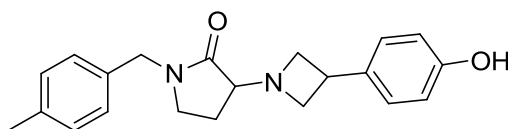
5

El intermediario **H** (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 21 mg de producto. LC/MS RT = 1,669 min. (M+H)⁺ = 379,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 - 1,62 (m, 2 H) 1,90 (d, J = 13,05 Hz, 3 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H) 2,65 - 2,81 (m, 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 1 H) 3,10 (s, 2 H) 3,45 (s, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 4,20 - 4,41 (m, 2 H) 4,74 (s, 1 H) 6,84 - 6,95 (m, 2 H) 7,11 - 7,24 (m, 3 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,28, 1,25 Hz, 2 H).

10

Ejemplo 27

15 3-(3-(4-Hidroxifenil)azetidín-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



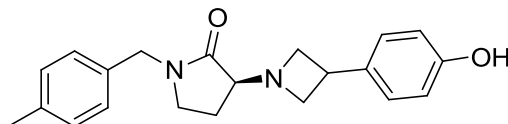
20

El intermediario **I** (110 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 44 mg de producto. LC/MS RT = 1,341 min. (M+H)⁺ = 337,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 - 1,66 (m, 1 H) 2,08 (s, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,11 (d, J = 1,51 Hz, 3 H) 3,23 (s, 2 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 3,61 - 3,75 (m, 2 H) 4,31 (d, J = 13,05 Hz, 2 H) 6,65 - 6,75 (m, 2 H) 7,05 - 7,20 (m, 6 H) 9,19 - 9,27 (m, 1 H). Una porción del producto (34 mg) se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Lux Cellulose 2 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 40 % de disolvente B, donde disolvente A = CO₂ y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico **1** mostró un RT de 4,65 min y el pico **2** mostró un RT de 3,54 min.

25

Ejemplo 28a

30 (S)-3-(3-(4-Hidroxifenil)azetidín-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



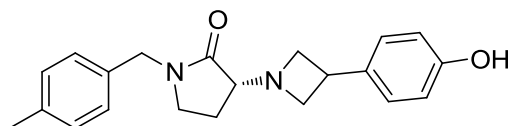
35

Primer enantiómero eluido, pico **1**, de la separación quiral del Ejemplo 27. Rendimiento 8 mg. LC/MS RT = 1,683 min. (M+H)⁺ = 337,2 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 2,18 - 2,24 (m, 1 H) 2,33 (s, 4 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 3,78 - 3,85 (m, 1 H) 3,90 - 4,00 (m, 1 H) 4,41 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 6,76 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,08 - 7,22 (m, 6 H).

Ejemplo 28b

40

(R)-3-(3-(4-Hidroxifenil)azetidín-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



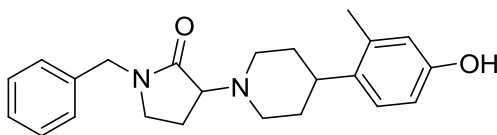
45

Segundo enantiómero eluido, pico **2**, de la separación quiral del Ejemplo 27. Rendimiento 6 mg. LC/MS RT = 1,683 min. (M+H)⁺ = 337,2 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,71 - 1,81 (m, 1 H) 2,19 - 2,26 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 3,04 (s, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 1 H) 3,24 (s, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 2 H) 3,68 - 3,73 (m, 1 H) 3,78 - 3,85 (m, 1 H) 3,91 - 4,00 (m, 1 H) 4,41 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 6,67 - 6,80 (m, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 6 H).

50

Ejemplo 29

1-Bencil-3-(4-(4-hidroxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



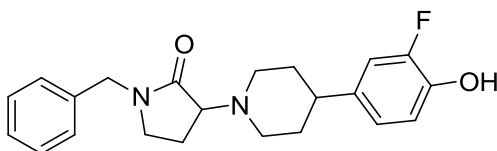
5

El intermediario **S** (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 30 mg de producto. LC/MS RT = 1,47 min. (M+H)⁺ = 365,2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,67 (m, 4 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H) 2,01 - 2,13 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,27 - 2,39 (m, 1 H) 2,67 - 2,82 (m, 1H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,08 - 3,22 (m, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 4,29 - 4,47 (m, 2 H) 6,53 (s, 2 H) 6,95 - 7,01 (m, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 7,53 Hz, 2 H) 8,98 (s, 1 H).

10

Ejemplo 30

15 1-Bencil-3-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



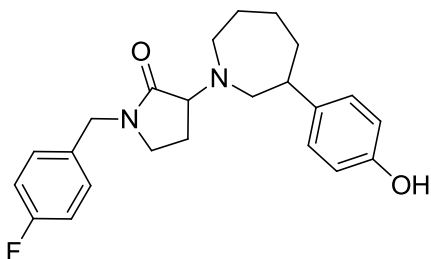
20

El intermediario **T** (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 38 mg de producto. LC/MS RT = 1,46 min. (M+H)⁺ = 369 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,89 - 1,97 (m, 1 H) 2,02 - 2,13 (m, 1 H) 2,23 - 2,43 (m, 2 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 2,76 - 2,82 (m, 1 H) 2,98 - 3,06 (m, 1 H) 3,09 - 3,22 (m, 2 H) 3,48 (s, 2H) 4,35 (s, 1 H) 4,28 - 4,37 (s, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 2 H) 6,94 - 7,03 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,34 (d, J = 7,53 Hz, 2 H).

25

Ejemplo 31

1-(4-Fluorobencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azepan-1-il)pirrolidin-2-ona.



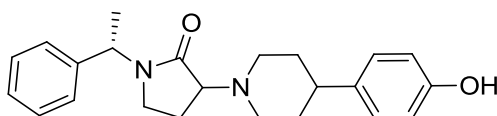
30

El intermediario **V** (120 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 19 mg de producto. LC/MS RT = 1,56 min. (M+H)⁺ = 383; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 - 1,85 (m, 6 H) 2,02 - 2,19 (m, 1 H) 2,59 - 2,84 (m, 4 H) 2,93 - 3,12 (m, 3 H) 3,51 - 3,66 (m, 1 H) 4,20 - 4,43 (m, 2 H) 6,59 - 6,72 (m, 2 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 7,05 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 8,98 - 9,15 (m, 1 H).

35

Ejemplo 32

40 3-(4-(4-Hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-2-ona.



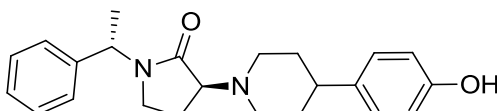
45

El intermediario **W** (220 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 41 mg de producto. LC/MS RT = 1,45 min. (M+H)⁺ =

365,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,00 (q, $J = 7,20$ Hz, 3H), 1,62 (t, $J = 46,00$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 1,20$ Hz, 2H), 1,97-2,19 (m, 1H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H), 2,89-3,19 (m, 2H), 3,31 (d, $J = 3,60$ Hz, 1H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,47-3,61 (m, 3H), 5,28 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 6,65-6,68 (m, 2H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H). Una porción del producto (34 mg) se separó en los diastereómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 40 % de disolvente B, donde disolvente A = CO_2 y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 4 ml/min. El pico 1 mostró un RT de 2,70 min y el pico 2 mostró un RT de 4,03 min.

Ejemplo 33a

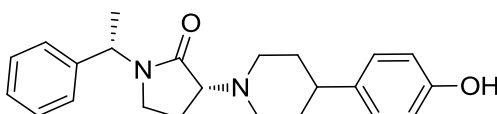
(S)-3-(4-(4-Hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-feniletíl)pirrolidin-2-ona.



15 Primer diastereómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 32. Rendimiento 6 mg. LC/MS RT = 2,28 min. $(\text{M}+\text{H})^+ = 365,0$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,44 (d, $J = 7,2$, 3H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,30-2,33 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,45 (t, $J = 8,8$, 1H), 5,25 (d, $J = 7,2$, 1H), 6,67 (dd, $J = 2, 6,8$, 2H), 7,01 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 2H), 9,1 (s, 1H).

Ejemplo 33b

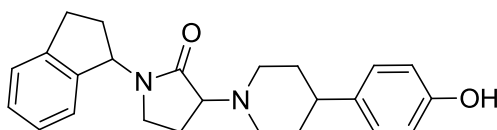
(R)-3-(4-(4-Hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-feniletíl)pirrolidin-2-ona.



25 Segundo diastereómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 32. Rendimiento 8 mg. LC/MS RT = 2,29 min. $(\text{M}+\text{H})^+ = 365,2$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,89-2,02 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 2,97-3,15 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 8,80$ Hz, 1H), 5,28-5,30 (m, 1H), 6,67 (dd, $J = 2,00, 6,80$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 2H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 34

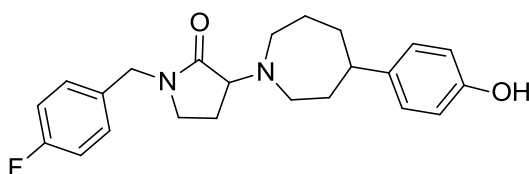
35 1-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



40 El intermediario Y (280 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 7 mg de producto. LC/MS RT = 1,52 min. $(\text{M}+\text{H})^+ = 377$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56-1,59 (m, 2H), 1,69-1,72 (m, 2H), 1,83-2,11 (m, 3H), 2,33-2,50 (m, 3H), 2,77-3,04 (m, 6H), 3,11-3,18 (m, 4H), 3,49 (t, $J = 8,40$ Hz, 1H), 5,60 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 2,00, 6,60$ Hz, 2H), 7,01-7,04 (m, 3H), 7,20-7,29 (m, 3H).

Ejemplo 35

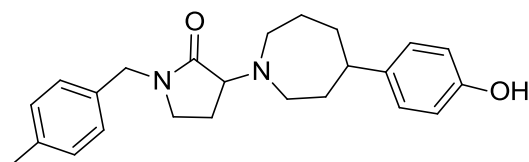
45 1-(4-Fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)azepan-1-il)pirrolidin-2-ona.



El intermediario **AA** (110 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 25 mg de producto. LC/MS RT = 1,50 min. (M+H)⁺ = 383; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67-1,81 (m, 7H), 2,15-2,20 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 3H), 2,79-2,92 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 3,13-3,18 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 2H), 4,35 (t, J = 3,20 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 3,60, 6,40 Hz, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H)

Ejemplo 36

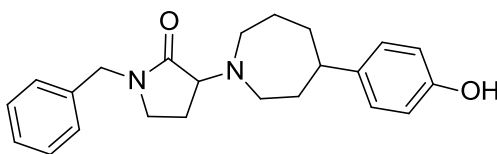
3-(4-(4-Hidroxifenil)azepan-1-il)-1-(4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona.



El intermediario **AB** (100 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 14 mg de producto. LC/MS RT = 1,60 min. (M+H)⁺ = 379,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50-89,00 (m, 7H), 2,13 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,84 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 4,35 (d, J = 14,00 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 12,00 Hz, 5H), 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 37

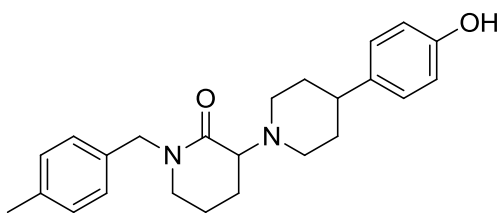
1-Bencil-3-(4-(4-hidroxifenil)azepan-1-il)pirrolidin-2-ona.



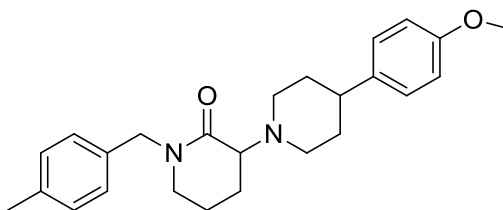
El intermediario **AC** (90 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 15 mg de producto. LC/MS RT = 1,44 min. (M+H)⁺ = 365,2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70-1,85 (m, 8H), 2,19-2,25 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 3H), 2,79-2,93 (m, 2H), 2,96-3,15 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 3H), 3,61 (t, J = 4,00 Hz, 3H), 4,37 (t, J = 7,20 Hz, 4H), 6,65 (dd, J = 2,00, 8,60 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,35-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 38

4-(4-Hidroxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.



Etapla A. 4-(4-Metoxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.



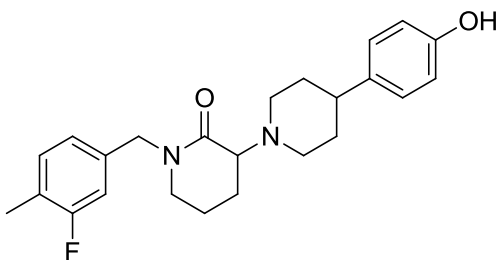
El intermediario **AD** (130 mg) se hidrogenó como en el Ejemplo 24 para obtener 130 mg 4-(4-metoxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona. LCMS (método) RT 1,08 min, m/z 393,6 (MH⁺).

Etapla B. 4-(4-Hidroxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.

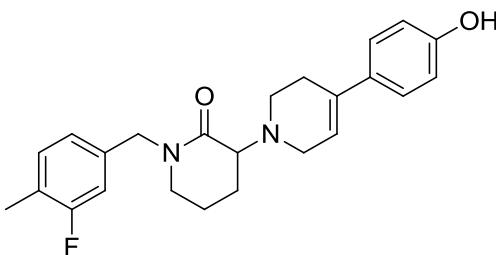
El intermediario (4-(4-metoxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona) (130 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 38. LC/MS RT = 1,42 min. (M+H)⁺ = 379,2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,79 - 2,07 (m, 6 H) 2,29 (s, 5 H) 2,65 - 2,79 (m, 1 H) 3,10 - 3,31 (m, 7 H) 4,26 - 4,37 (m, 1 H) 4,46 (s, 1 H) 4,57 - 4,70 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,04 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,18 (s, 4 H) 9,16 - 9,34 (s, 1 H) 9,56 - 9,72, (s, 1 H).

10 Ejemplo 39

1'-(3-Fluoro-4-metilbencil)-4-(4-hidroxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.



15

Etapla A. 1'-(3-Fluoro-4-metilbencil)-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.

20 El intermediario **AE** (100 mg) se hidrogenó como en el Ejemplo 24 para obtener ~ 100 mg 1'-(3-fluoro-4-metilbencil)-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona cruda como una mezcla 2:1 con material de partida sin reaccionar. LCMS (método) RT 1,12 min, m/z 411,3 (MH⁺), 1,16 min, m/z 409,2 (MH⁺ - H₂).

Etapla B. 1'-(3-Fluoro-4-metilbencil)-4-(4-hidroxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.

25

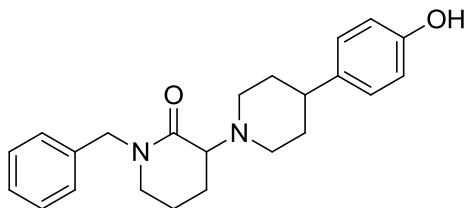
El intermediario 1'-(3-fluoro-4-metilbencil)-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona (100 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 39. LC/MS RT = 1,52 min. (M+H)⁺ = 399 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,91 (m, 8 H) 2,12 - 2,26 (m, 3 H) 2,29 - 2,49 (m, 2 H) 2,75 - 2,93 (m, 2 H) 2,98 - 3,27 (m, 4 H) 4,36 - 4,59 (m, 2 H) 6,59 - 6,75 (m, 2 H) 6,92 - 7,07 (m, 4 H) 7,19 - 7,31 (m, 1 H) 9,00 - 9,20 (m, 1 H).

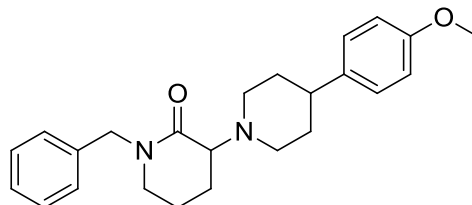
30

Ejemplo 40

1'-Bencil-4-(4-hidroxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.

35



Etapa A. 1'-Bencil-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.

- 5 El intermediario **AF** (100 mg) se hidrogenó como en el Ejemplo **24** para obtener aproximadamente 100 mg de 1'-bencil-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona cruda. LC/MS (método) RT 0,79 min, m/z 379,6 (MH⁺)

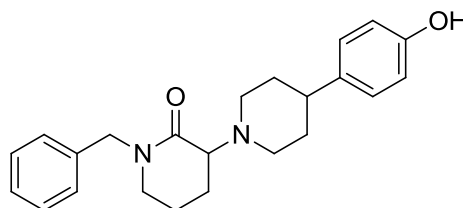
Etapa B. 1'-Bencil-4-(4-hidroxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.

- 10 La 1'-bencil-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona cruda de la etapa **A** se desprotegió como en el ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 75 mg del compuesto del título del Ejemplo 40. LC/MS RT = 1,27 min. (M+H)⁺ = 365,2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,60 (m, 2 H) 1,63 - 1,90 (m, 5 H) 2,31 - 2,48 (m, 2 H) 2,80 - 2,91 (m, 2 H) 3,18 (s, 6 H) 4,43 - 4,61 (m, 2 H) 6,68 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 3 H) 7,34 (d, J = 7,53 Hz, 2 H). Una porción (63 mg) se separó en los
- 15 enantiómeros separados por SFC en una columna Chiralpak-OD-H 250 mm X 4,6 mm, 5 micrones eluyendo con 30 % de disolvente B, donde disolvente A = CO₂ y disolvente B = 0,3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El pico **1** mostró un RT de 4,50 min y el pico **2** mostró un RT de 5,86 min.

Ejemplo 41a

20

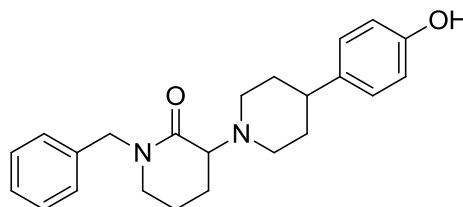
1'-Bencil-4-(4-hidroxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.



- 25 Primer enantiómero eluido, pico **1**, de la separación quiral del Ejemplo 40. Rendimiento 11 mg. LC/MS RT = 1,94 min. (M+H)⁺ = 365,2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,59 (m, 2 H) 1,61 - 1,73 (m, 3 H) 1,85 (s, 3 H) 2,50 (br. s., 2 H) 2,79 - 2,90 (m, 2 H) 3,02 - 3,29 (m, 3H) 4,47 (s, 1 H) 4,54 (s, 1 H) 6,67 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,19 - 7,40 (m, 5 H) 8,87 - 9,09 (m, 1 H).

Ejemplo 41b

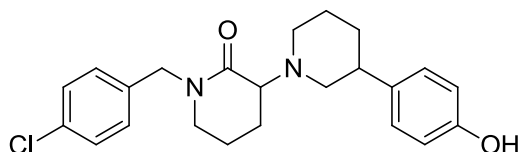
1'-Bencil-4-(4-hidroxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.



- 35 Segundo enantiómero eluido, pico **2**, de la separación quiral del Ejemplo 40. Rendimiento 7 mg. LC/MS RT = 1,94 min. (M+H)⁺ = 365,2 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (br. s., 2 H) 1,65 (d, J = 10,95 Hz, 3 H) 1,82 (d, J = 15,11 Hz, 3 H) 2,44 (br. s., 2 H) 2,85 (br. s., 2 H) 3,02 - 3,20 (m, 3 H) 3,25 (dd, J = 9,82, 6,04 Hz, 2 H) 4,35 - 4,50 (m, 1 H) 4,52 - 4,67 (m, 1 H) 6,57 - 6,72 (m, 2 H) 6,94 - 7,08 (m, 2 H) 7,18 - 7,31 (m, 3 H) 7,34-7,36 (2, m), 8,89 - 9,24 (m, 1 H).
- 40

Ejemplo 42

1'-(4-Clorobencil)-3-(4-hidroxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.



5

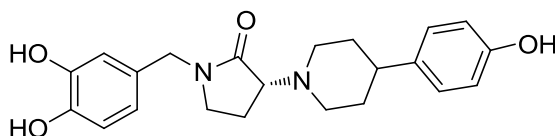
El intermediario **AG** (120 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener un par de diastereómeros racémicos (de dos posibles pares). Rendimiento 19 mg. LC/MS RT = 1,56 min. (M+H)⁺ = 399 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 - 1,72 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 3 H) 2,22 - 2,36 (m, 1 H) 3,05 - 3,20 (m, 3 H) 3,22 - 3,38 (m, 5 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 4,58 - 4,71 (m, 1 H) 6,67 - 6,78 (m, 2 H) 7,01 - 7,14 (m, 2 H) 7,24 - 7,38 (m, 2 H) 7,34 - 7,49 (m, 2 H) 9,23 - 9,41 (m, 1 H) 9,60 - 9,76 (m, 1 H).

10

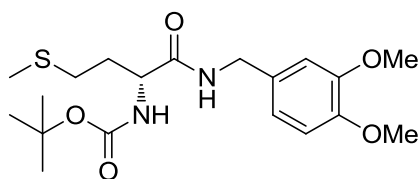
Ejemplo 43

15

(R)-1-(3,4-Dihidroxi-bencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



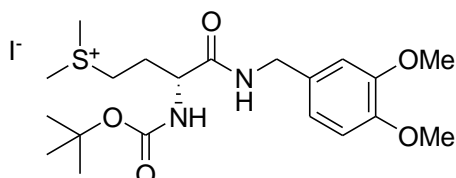
20 **Etapa A.** (R)-1-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo.



25 A una solución a 0 °C de (3,4-dimetoxifenil)metanamina (2 g, 12 mmol) en DCM (20 ml) se añadió secuencialmente ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoico (3,28 g, 13,2 mmol), PyBOP (6,85 g, 13,2 mmol) y DIPEA (4,18 ml, 23,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 100 ml de DCM. La fracción orgánica se lavó con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera y las capas se separaron. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento 3,5 gramos (R)-1-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (Método F) RT 2,3 min, m/z 399,2 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,41 (s, 9H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,10-2,14 (m, 1H), 2,47-2,61 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 4,25-4,27 (br s, 1H), 4,33-4,42 (m, 2H), 5,16 (br s, 1H), 6,47 (br s, 1H), 6,80 (s, 3H).

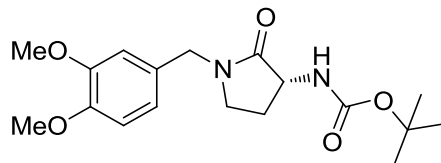
30

35 **Etapa B.** Yoduro de (R)-1-((3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-dimetoxibencilamino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio).

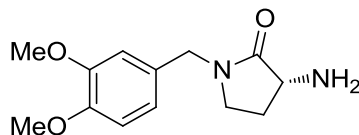


40 Una mezcla de (R)-1-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2 g, 5 mmol) y yoduro de metilo (24 ml, 381 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente luego se evaporó y el residuo se trituroó con éter y se secó a alto vacío. Rendimiento 2 g. LCMS (Método J) RT 0,64 min, m/z 413,1 (M⁺); ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,40 (s, 9H), 2,08-2,21 (br s, 1H), 2,55-2,70 (br s, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,70-3,80 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 4,45-4,55 (br s, 1H), 6,07 (d, J = 6,8, 1H) 6,79 (d, J = 8, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). El producto crudo de reacción se usó directamente en la siguiente etapa.

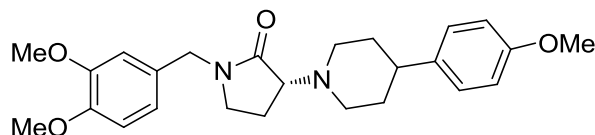
45

Etapa C. (R)-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo.

- 5 A una solución a 0 °C de (R)-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio, sal de yoduro (2 g, 3,7 mmol) en THF (50 ml) se añadió LHMSDS (3,7 ml, 3,7 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante otras 2 h. A continuación, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y agua. La mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó con agua y salmuera. Luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento 0,8 g de (R)-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (método P) RT 0,82 min, m/z 351,2 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,45 (s, 9H), 1,78-1,86 (m, 1H), 2,57-2,60 (br s, 1H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,12-4,25 (br s, 1H), 4,40 (m, 2H), 5,14 (br s, 1H), 6,75-6,82 (m, 3H).

Etapa D. (R)-3-Amino-1-(3,4-dimetoxibencil)pirrolidin-2-ona.

- 20 A una solución a 0 °C de (R)-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (0,7 g, 2 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota HCl (1 ml, 12 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 2 h. Luego se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico. Rendimiento 400 mg de (R)-3-amino-1-(3,4-dimetoxibencil)-pirrolidin-2-ona cruda. LCMS (Método J) RT 0,5 min, m/z 251,1 (MH⁺), ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,48 (br s, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,8-3,95 (m, 6H), 4,4 (br s, 3H), 6,76 (br s, 3 H), 8,81 (br s, 3H).

Etapa E. (R)-1-(3,4-Dimetoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

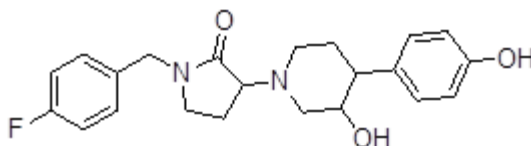
- 30 A una solución de (R)-3-amino-1-(3,4-dimetoxibencil)pirrolidin-2-ona (0,4 g, 1,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió dimetanosulfonato de 2-(4-metoxifenil)propan-1,3-diilo (0,8 g, 1,8 mmol) (preparado como en GAG Suliok *et al*; *J Med Chem* **2001**, *44*, 1938-1950 y N Ríos-Lombardia *et al*, *J Org Chem* **2011**, *76*, 5709-5718) y DIPEA (0,84 ml, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla luego se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró, el disolvente se removió al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 200 mg de (R)-1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona. LCMS (método J) RT 0,71 min, m/z 425,2 (MH⁺), ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ 1,82-1,89 (m, 4H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,08-3,23 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,34 (d, J = 14, 1H), 4,51 (d, J = 14, 1H), 6,81 (s, 3H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,14-7,14 (m, 2H).

Etapa F. (R)-1-(3,4-Dihidroxibencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

- 45 A una solución a 0 °C de (R)-1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (0,03 g, 0,07 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,07 ml, 0,07 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla luego se extrajo con DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método B) para obtener 5,6 mg del compuesto del título del Ejemplo 43, en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS (método N) RT 0,93 min (99 % AP) m/z 383,0 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,45-1,65 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,88-1,92 (m, 1H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,67-2,68 (m, 2H), 3,04-3,31 (m, 3H), 4,06-4,25 (m, 2H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,60-6,68 (m, 4H), 7,00-7,03 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

Ejemplo 44 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

1-(4-Fluorobencil)-3-(*cis*-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pírrolidin-2-ona.

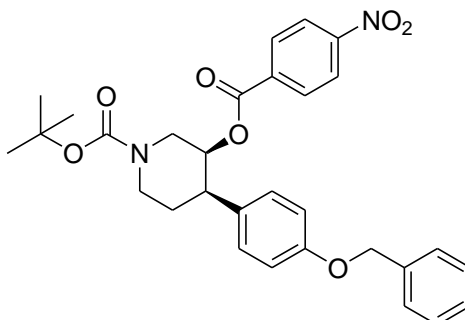


5

E-1 y E-2. estereoquímica indeterminada

Etapa A. (\pm)-*rel*-(3*S*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-(4-nitrobenzoiloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10

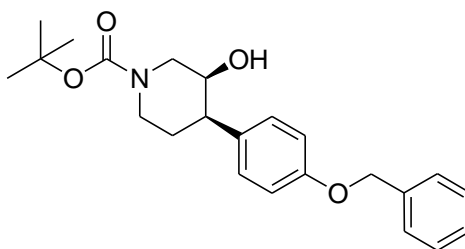


Una mezcla de dietilazodicarboxilato (12,9 ml, 81 mmol de 40 % de solución toluénica), trifenilfosfina (22 ml, 83 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (6,97 g, 42 mmol) y 200 ml de tetrahidrofurano se agitó durante 10 min bajo una atmósfera de Ar. A continuación, se añadió una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 56, etapa D, 8 g, 20,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó con agua y se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 750 g, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo/hexano) para obtener 6 g de (\pm)-*rel*-(3*S*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-(4-nitrobenzoiloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS (Método F) RT 2,68 min (87 % AP), *m/z* 476,8 (MH^+ -*t*-butilo).

15

20

Etapa B. (\pm)-*rel*-(3*S*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

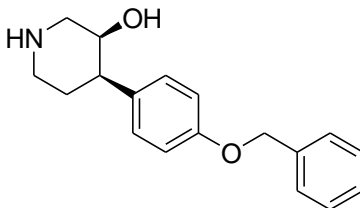


25

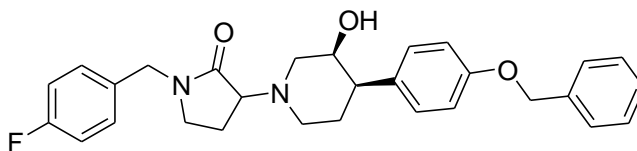
A una suspensión de KOH (5,06 g, 90 mmol), agua (60 ml) y tetrahidrofurano (200 ml) se añadió 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6 g, 11,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo dos veces con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución 1,5 N de HCl y luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo 4 g, (\pm)-*rel*-(3*S*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS (método F) RT 2,44 min (95 % AP), *m/z* 382 (M-H) (modo negativo); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,29-7,44 (m, 5H), 7,71 (d, $J = 8,4$, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 3,80-4,20 (m, 2H), 3,70 (br s, 1H), 2,60-3,05 (m, 3H), 1,95-2,20 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

30

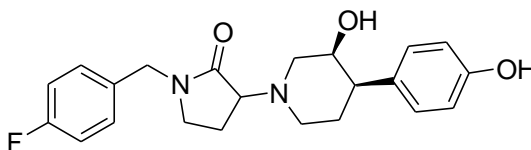
35

Etapas C. Clorhidrato de (\pm)-rel-(3S,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)piperidin-3-ol.

- 5 A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en 10 ml éter dietílico se añadió HCl 4 M en dioxano (1,3 ml, 5,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter. Rendimiento 80 mg (88 %), LCMS (Método J) RT 0,73 min (92 % AP), m/z 284,2 (MH⁺), ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30-7,45 (m, 5H), 7,27 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,7, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,44 (d, *J* = 12,6, 2H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 12,6, 1H), 2,48-2,58 (m, 1H), 1,82 (d, *J* = 13,2, 1H).

Etapas D. (\pm)-rel-3-((3S,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.

- 15 A una mezcla de (\pm)-rel-(3S,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)piperidin-3-ol, HCl (260 mg, 0,81 mmol), 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (442 mg, 1,63 mmol, Intermediario **3**) y DMF (3 ml) se añadió trietilamina (0,57 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 1 hora a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y dos veces se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método F), recolectando dos diastereómeros racémicos **D1** (90 mg) y **D2** (100 mg). La estereoquímica relativa de **D1** y **D2** no se determinó. Datos para **D1** (primer diastereómero eluido): LCMS (método E) RT 2,90 min, m/z 475 (MH⁺), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,47 - 7,37 (m, 4 H), 7,36 - 7,25 (m, 3 H), 7,23 - 7,15 (m, 4 H), 6,93 - 6,89 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,37 (d, *J* = 14,1 Hz, 2 H), 3,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,72 - 3,66 (m, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 3,16 (d, *J* = 19,6 Hz, 2 H), 3,07 - 3,00 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 2,80 - 2,74 (m, 1 H), 2,59 - 2,53 (m, 1 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H), 2,19 - 2,06 (m, 2 H), 1,88 (s, 1 H), 1,53 - 1,44 (m, 1 H). Datos para **D2** (segundo diastereómero eluido): LCMS (método E) RT 2,37 min, m/z 475 (MH⁺), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,47 - 7,37 (m, 4 H), 7,35 - 7,25 (m, 3 H), 7,22 - 7,16 (m, 4 H), 6,93 - 6,89 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,44 - 4,30 (m, 2 H), 3,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 3,21 - 3,10 (m, 2 H), 2,97 - 2,92 (m, 1 H), 2,85 - 2,80 (m, 2 H), 2,54 (br. s., 1 H), 2,47 (s, 1 H), 2,16 - 2,06 (m, 2 H), 1,92 (s, 1 H), 1,48 - 1,42 (m, 1 H).

Etapas E. (\pm)-rel-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

- 35 Una mezcla de 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-pirrolidin-2-ona (**D2** de la etapa **E**, 85 mg, 0,18 mmol), metanol (5 ml) y 38 mg Pd/C al 10 % se agitó en un recipiente a presión durante la noche a 125 psi de presión de hidrógeno. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad para obtener 70 mg de 1-(4-fluorobencil)-3-(*cis*-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona racémica. LCMS (método J) RT = 0,63 (52 % AP), 0,66 (31 % AP) min, m/z 385,4 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,27-7,28 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,45 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,39 (d, *J* = 15, 1H), 4,32 (d, *J* = 15, 1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 12, 1H). El estereoquímica relativa completa no se determinó.

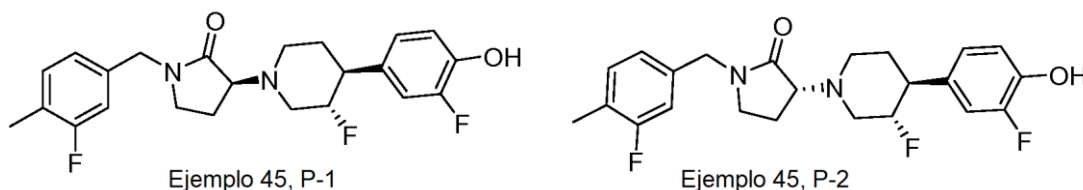
Etapas F. 1-(4-Fluorobencil)-3-(*cis*-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

- 45 El producto de la Etapa **E**, 1-(4-fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (70 mg, 0,182 mmol), se separó por SFC (método C-3) en dos enantiómeros, Ejemplo 44 **E-1** (12 mg) y **E-2** (10 mg). **E-1** se repurificó por HPLC preparativa (método B). Las configuraciones absolutas no se determinaron. Datos para **E-1**:

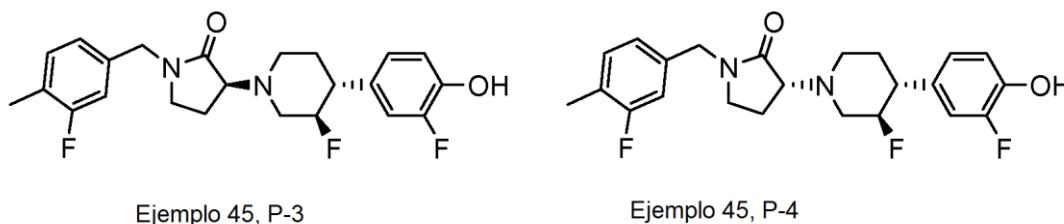
LCMS (método N) RT 1,34 min (99 % AP), m/z 385,0 (MH⁺), SFC quiral (método C-3) RT 3,2 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,59 - 1,68 (m, 1 H) 2,02 - 2,35 (m, 3 H) 2,50 - 2,70 (m, 2 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,04 - 3,12 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 1 H) 3,84 (br. s., 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 4,51 - 4,60 (m, 1 H) 6,71 - 6,77 (m, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 4 H) 7,32 (dd, J = 8,78, 5,27 Hz, 2 H). Datos para **E-2**: LCMS (método F) RT 1,97 min (95 % AP), m/z 385,0 (MH⁺), SFC quiral (método C-3) RT 7,4 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,59 - 1,68 (m, 1 H) 2,02 - 2,35 (m, 3 H) 2,50 - 2,70 (m, 2 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,04 - 3,12 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 1 H) 3,84 (br. s., 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 4,51 - 4,60 (m, 1 H) 6,71 - 6,77 (m, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 4 H) 7,32 (dd, J = 8,78, 5,27 Hz, 2 H).

10 Ejemplo 45 (Pico 1, Pico 2, Pico 3, Pico 4)

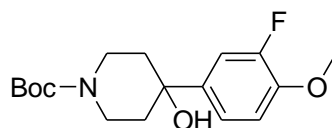
(S)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



(S)-3-((3R,4R)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



EtapA A. 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

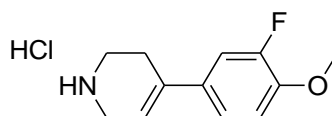


Una solución agitada de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 22,6 mmol) en éter dietílico (100 ml) a 0 °C se trató con una solución de bromuro de (3-fluoro-4-metoxifenil)magnesio (49,7 ml, 24,8 mmol, 0,5 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Luego se diluyó con 100 ml de agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo tres veces con 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g) eluyendo con 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 6,5 g de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un líquido transparente; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 - 1,47 (m, 11 H) 1,52 - 1,61 (m, 2 H) 1,69 - 1,84 (m, 2 H) 3,03 - 3,22 (m, 2 H) 3,77 - 3,89 (m, 6 H) 5,09 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H).

30

35

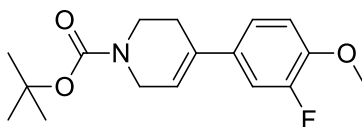
EtapA B. Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.



A una solución agitada de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,5 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 0 °C se añadió 50 ml de HCl 1 M (solución en dioxano) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El disolvente luego se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para obtener 4,5 g de clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina crudo en

forma de un sólido que luego se aisló por filtración y usado sin ulterior purificación. LCMS (Método P) RT 0,57 min, m/z 208 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,37 - 2,61 (m, 2 H), 3,12 - 3,38 (m, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 3 H) 3,95 - 4,12 (m, 2 H) 7,10 - 7,29 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 1 H) 7,51 (dd, J = 13,05, 2,51 Hz, 1 H) 9,27 - 9,63 (m, 2 H).

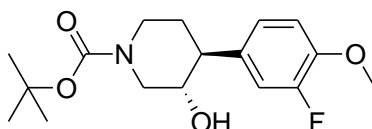
5 **Etapa C.** 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.



10 A una solución agitada de clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4,5 g, 18,5 mmol) y trietilamina (7,7 ml, 55 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió 5,6 ml (24 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Luego se diluyó con DCM (100 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo otra vez con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo crudo (6 g) en forma de un líquido que se purificó usando una columna de 80 g de gel de sílice eluyendo con 17 % -30 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 4,5 g del producto puro en forma de un líquido. LCMS (Método P) RT = 1,21 min, m/z 252 (M+H⁺ - t-butilo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 - 1,48 (m, 9 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,77 - 3,89 (m, 3 H) 3,95 - 4,09 (m, 2 H) 6,07 - 6,16 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 1 H).

20

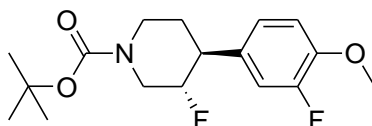
Etapa D. (±)-rel-(3S,4S)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



25 A una suspensión de NaBH₄ (0,37 g, 9,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió BF₃.OEt₂ (1,3 ml, 10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h y luego se reenfrió hasta 0 °C. 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) luego se añadió. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. Luego se reenfrió hasta 0 °C y se añadieron agua (4 ml), etanol (4 ml), 30 % de H₂O₂ (3 ml, 29,4 mmol) y una solución NaOH (4 ml, 3,25 mmol) se añadieron secuencialmente y la mezcla final se calentó hasta 65 °C durante 12 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 2 g de (±)-rel-(3S,4S)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo en forma de una goma marrón. El compuesto crudo se purificó en una columna de 40 g gel de sílice eluyendo con 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 450 mg del producto puro en forma de un líquido. LCMS (Método P) RT 0,98 min, m/z 252 (M+H⁺ - t-butilo), 270 (M+H⁺ - t-butilo, -H₂O); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,46 - 1,58 (m, 1 H) 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 2,32 - 2,48 (m, 2 H) 2,62 - 2,77 (m, 1 H) 3,34 - 3,47 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,05 - 4,14 (m, 1 H) 4,82 (s, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 2 H).

40

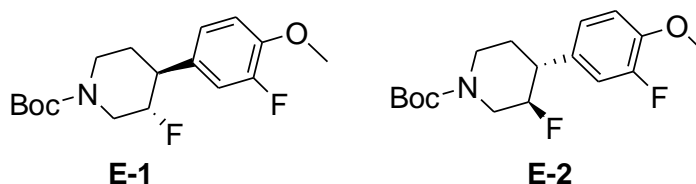
Etapa E. (±)-rel-(3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



45 Una solución agitada de trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,31 mmol) en DCM (15 ml) a -78 °C se trató gota a gota con DAST (0,08 ml, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 90 min. Se neutralizó con hielo agua, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 70 mg de (±)-rel-(3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS (Método P) RT 1,11, 1,13 min, m/z 313 (M+H⁺ + CH₃CN - t-butilo). Tres lotes de producto (~210 mg total) se combinaron y se sometieron a purificación de HPLC (Método A) para dar 140 mg (±)-rel-(3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,55 - 1,67 (m, 1 H) 1,74 - 1,82 (m, 1 H) 2,72 - 2,90 (m, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,89 - 4,03 (m, 1 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 4,50 - 4,71 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 1,51 Hz, 2 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H).

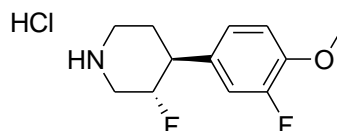
50

Etapa F. (3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



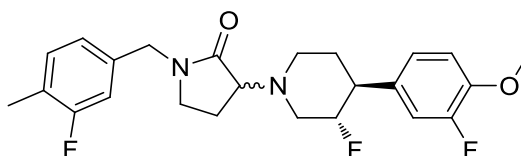
5 El producto purificado de la etapa F se sometió a SFC quiral (método D) para obtener los dos enantiómeros separados (**E-1** y **E-2**). Datos para **E-1** (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: HPLC quiral (método G) RT = 2,45 min, 100 % de AP; LCMS (Método J) RT = 1,04 min, m/z = 252 (M+H+ -HF, -t-butilo), 272 (M+H+ - t-butilo); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,02 - 7,11 (m, 3 H) 4,36 - 4,59 (m, 2 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 3,87 (s, 3H) 2,76 - 2,95 (m, 3 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 1,64 - 1,76 (m, 1 H) 1,51 (s, 9 H). Datos para **E-2** (3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: HPLC quiral (método G) RT = 2,82 min, 96,9 % AP; LCMS (Método J) RT = 1,04 min, m/z = 252 (M+H+ -HF, -t-butilo), 272 (M+H+ - t-butilo); ¹H RMN (400 MHz, metanol -*d*₄) δ ppm 7,05 (m, 3 H) 4,39 - 4,60 (m, 2 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 2,76 - 2,94 (m, 3 H) 1,84 - 1,91 (m, 1 H) 1,63 - 1,76 (m, 1 H) 1,51 (s, 9 H).

Etapa G. Clorhidrato de (3S,4S)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina.



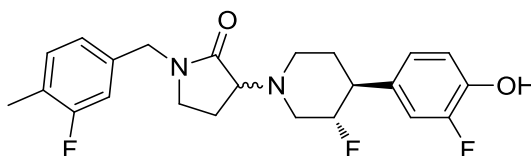
20 A una solución agitada de (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**E-1**, el primer enantiómero eluido de la etapa F, 44 mg, 0,134 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 0 °C se añadió 2 ml (8 mmol) de HCl 4 M en dioxano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se removió a presión reducida para obtener clorhidrato de (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg) en forma de un sólido blanco que se usó sin ulterior purificación. LCMS (Método J) RT = 0,60 min, m/z 228,2 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,01 - 7,19 (m, 3 H) 4,88 - 4,99 (m, 1 H) 4,71 - 4,83 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,67 - 3,78 (m, 1 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,00 - 3,25 (m, 3 H) 2,12 - 2,27 (m, 1 H) 1,93 - 2,08 (m, 1 H).

Etapa H. 3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



30 Una mezcla de clorhidrato de (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg, 0,11 mmol, de la etapa G), 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (54 mg, 0,19 mmol, intermediario **6**), y DIPEA (0,02 ml, 0,11 mmol) en DMF (3 ml) se calentó hasta 120 °C durante 90 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se removió a presión reducida para obtener 60 mg de 3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona (par diastereomérico), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (Método P) RT = 1,12 min, m/z 433 (M+H⁺).

Etapa I. 3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



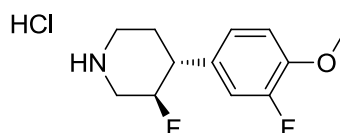
45 A una solución agitada de 3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (60 mg, 0,14 mmol, mezcla diastereomérica de la etapa H) en 10 ml de DCM a -78 °C se añadieron 2,5 ml de tribromuro de boro (2,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con solución saturada de

NaHCO₃. La mezcla luego se diluyó con DCM y la capa orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (20 mg, 0,047 mmol, 34 % de rendimiento) (par diastereomérica). LCMS (Método Q) RT = 1,17 min, m/z 419,0 (M+H⁺).

5 **Etapa J.** (S)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

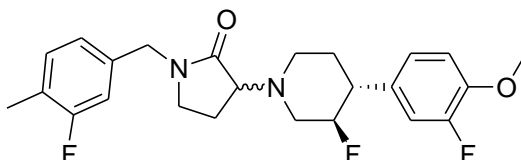
10 El producto mezcla de la etapa I se sometió a separación quiral por SFC método C-6 para dar dos productos homocirales: Ejemplo 45, **P-1** (4,1 mg) y Ejemplo 45, **P-2** (7,3 mg). Datos para **P-1** (S)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7,09 min (Método D) RT = 7,88 min; LCMS (Método F) RT = 2,1 min, m/z 419 (M+H⁺). HPLC quiral (Método C-6) RT = 2,87 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,76 - 1,94 (m, 2 H) 1,99 - 2,12 (m, 1 H) 2,14 - 2,24 (m, 1 H) 2,25 - 2,29 (m, 3 H) 2,39 - 2,50 (m, 1 H) 2,52 - 2,71 (m, 2 H) 2,94 - 3,06 (m, 1 H) 3,07 - 3,19 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,69 - 3,80 (m, 1 H) 4,38 - 4,68 (m, 3 H) 6,81 - 7,04 (m, 5 H) 7,19 - 7,29 (m, 1 H). Datos para **P-2** (R)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7,10 min (Método D) RT = 7,88 min; LCMS (Método F) RT = 2,098 min, m/z 419 (M+H⁺). HPLC quiral (Método C-6) RT = 5,33 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,72 - 1,90 (m, 2 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 2,23 - 2,29 (m, 3 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,53 - 2,72 (m, 2 H) 2,73 - 2,82 (m, 1 H) 3,22 - 3,32 (m, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,59 - 3,64 (m, 1 H) 3,69 - 3,76 (m, 1 H) 4,38 - 4,54 (m, 2 H) 4,60 - 4,71 (m, 1 H) 6,85 - 7,04 (m, 5 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H).

Etapa K. clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina.



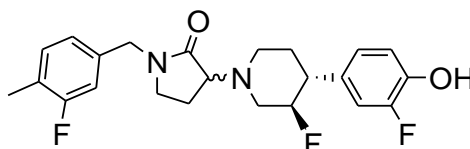
25 A una solución agitada de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (38 mg, 0,12 mmol, **E-2**, el segundo enantiómero eluido de la etapa F) en 3 ml de 1,4-dioxano a 0 °C se añadió 2 ml de HCl 4 M en 1,4-dioxano (8 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se removió a presión reducida para obtener clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg) en forma de un semisólido que se usó sin ulterior purificación. LCMS (Método K) RT = 0,59 min, m/z 228, m/z 419 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 6,99 - 7,22 (m, 3 H) 4,73 - 4,84 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,67 - 3,78 (m, 2 H) 3,41 - 3,52 (m, 1 H) 3,00 - 3,25 (m, 3 H) 2,09 - 2,26 (m, 1 H) 1,88 - 2,08 (m, 1 H).

35 **Etapa L.** 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



40 Una mezcla de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg, 0,114 mmol, de la etapa K), 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (54 mg, 0,189 mmol, intermediario 6) y DIPEA (0,020 ml, 0,114 mmol) en DMF (3 ml) se calentó hasta 120 °C durante 90 min en el reactor de microondas. El disolvente luego se eliminó a presión reducida para obtener 60 mg de 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS (Método P) RT = 1,12 min, m/z 433 (M+H⁺).

45 **Etapa M.** 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



50 A una solución agitada de 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico de la etapa L, 50 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C se añadió tribromuro de boro (2 ml, 2 mmol, 1 M en DCM) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC preparativa (método D) para obtener 20 mg (0,04 mmol, 37

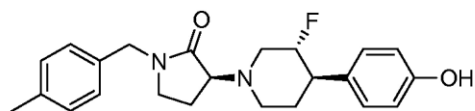
%) de 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico). LCMS (Método K) RT 1,16 min; m/z 419 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 6,90 - 7,09 (m, 5 H) 4,88 - 4,96 (m, 1 H) 4,49 - 4,53 (m, 2 H) 4,12 - 4,25 (m, 1H) 4,35 - 4,42 (m, 1 H) 3,98 - 4,02 (m, 1 H) 3,34 - 3,48 (m, 4 H) 3,14 - 3,21 (m, 1 H) 2,98 - 3,07 (m, 1 H) 2,46 - 2,56 (m, 1 H) 2,20 - 2,30 (m, 5 H) 1,98 - 2,12 (m, 1 H).

Etapla N. (S)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

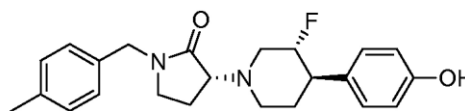
10 El producto mezcla de la etapa **M** se sometió a separación quiral por SFC (método C-6) para dar dos productos homoquirales: Ejemplo 45, **P-3** (3,6 mg) y Ejemplo 45, **P-4** (2,2 mg). Datos para **P-3** (S)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7,03 min (Método D) RT = 8,3 min, LCMS (Método F) RT = 2,10 min, m/z 419,2 (M+H⁺), HPLC quiral (Método C-6) RT = 3,6 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,73 - 1,90 (m, 2 H) 2,02 - 2,24 (m, 2 H) 2,25 - 2,31 (m, 3 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,52 - 2,71 (m, 2 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 1 H) 4,37 - 4,70 (m, 4 H) 6,82 - 7,04 (m, 5 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H). Datos para **P-4** (R)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7,05 min (Método D) RT = 8,33 min, LCMS (Método F) RT = 2,10 min, m/z 419,2 (M+H⁺), HPLC quiral (Método C-6) RT = 5,44 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,67 - 1,93 (m, 2 H) 2,01 - 2,13 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H) 2,25 - 2,28 (m, 3 H) 2,39 - 2,51 (m, 1 H) 2,52 - 2,72 (m, 2 H) 2,97 - 3,07 (m, 1 H) 3,09 - 3,18 (m, 1H) 3,22 - 3,32 (m, 2 H) 3,68 - 3,78 (m, 1 H) 4,38 - 4,55 (m, 2 H) 4,58 - 4,70 (m, 1 H) 6,84 - 7,05 (m, 5 H) 7,19 - 7,28 (m, 1 H).

Ejemplo 46 (Pico 1, Pico 2, Pico 3, Pico 4)

25 (S)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

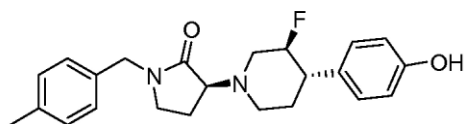


Ejemplo 46, P-1

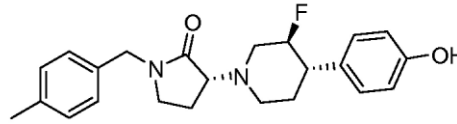


Ejemplo 46, P-2

30 (S)-3-((3*S*,4*S*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

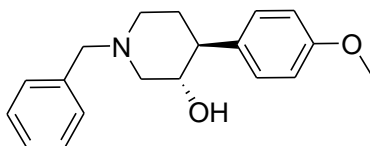


Ejemplo 46, P-3

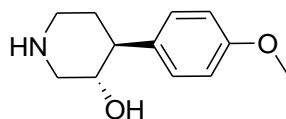


Ejemplo 46, P-4

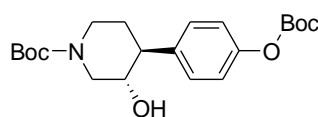
35 **Etapla A.** (±)-*rel*-(3*S*,4*S*)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol.



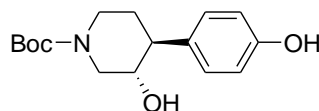
A una suspensión de tetraborohidrato de sodio (2,7 g, 72 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota trifluoruro eterato de boro (8,8 ml, 70 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10 g, 36 mmol, de S. Halazi et al WO 97/28140 (8/7/97)) disuelta en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción luego se neutralizó por la adición gota a gota de 100 ml de agua. A continuación, se añadieron secuencialmente 100 ml de etanol, 100 ml de una solución al 10 % de hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno al 30 % (18 ml, 180 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar (±)-*rel*-(3*S*,4*S*)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (8,5 g, 24,6 mmol, 69 % de rendimiento) que se usó sin ulterior purificación. LCMS (Método K) RT 1,99 min; m/z 298,0 (M+H⁺).

Etapla B. (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol.

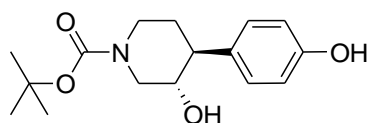
- 5 A una solución de (\pm)-*rel*-(3S,4S)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (9 g, 30 mmol) en metanol (150 ml) se añadió Pd/C al 10 % (4,8 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador luego se eliminó por filtración a través de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (5,1 g, 24,6 mmol, 81 % de rendimiento) que se usó sin ulterior purificación. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 6,80 - 6,86 (m, 2 H) 4,30 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 3,37 - 3,43 (m, 1 H) 3,04 (dd, J = 11,58, 4,36 Hz, 1 H) 2,86 (d, J = 12,17 Hz, 1 H) 2,43 (td, J = 12,09, 2,67 Hz, 1 H) 2,22 - 2,35 (m, 2 H) 1,57 - 1,63 (m, 1 H) 1,43 - 1,54 (m, 1 H).

Etapla C. (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-(*tert*-butoxicarboniloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

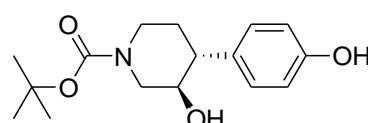
- 15 A una solución de (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (4,5 g, 21,7 mmol) en DCM (150 ml) a -10°C bajo nitrógeno se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (109 ml, 109 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y luego se enfrió rápidamente hasta 0°C y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml). La capa acuosa se lavó con 250 ml de DCM y luego se añadieron 200 ml de NaOH acuoso al 10 %, seguido por 9,5 g (43,5 mmol) de dicarbonato de di-*t*-butilo y la mezcla resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla luego se extrajo con 200 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida en (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-(*tert*-butoxicarboniloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,5 g, 12 mmol, 56 % de rendimiento) que se usó sin ulterior purificación. LCMS (Método K) RT 2,33 min, m/z 282 ($\text{M}+\text{H}^+$ -2 *t*-butilo), 370; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,27 (d, J = 8,66 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,66 Hz, 2 H) 4,85 (d, J = 5,65 Hz, 1 H) 4,13 (d, J = 8,41 Hz, 1 H) 3,97 (d, J = 10,48 Hz, 1 H) 3,45 (tt, J = 10,27, 5,19 Hz, 1 H) 1,67 (d, J = 3,39 Hz, 1 H) 1,50 - 1,59 (m, 1 H) 1,49 (s, 11 H).

Etapla D. (\pm)-*rel*-(3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

- 35 A una solución de (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-(*tert*-butoxicarboniloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,5 g, 16,5 mmol) en 100 ml de metanol se añadieron 11,42 g de carbonato de potasio (83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente orgánico se removió a presión reducida y el residuo se dividió en HCl 1 N (300 ml) y acetato de etilo (300 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar (\pm)-*rel*-(3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 15 mmol, 92 % de rendimiento) que se usó sin ulterior purificación. LCMS (método F) RT 1,85 min, m/z 238 ($\text{M}+\text{H}^+$ - *t*-butilo), 279 ($\text{M}+\text{H}^+$ - *t*-butilo + CH_3CN), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,01 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 6,66 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 4,70 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 4,09 (br. s., 1 H) 3,94 (d, J = 11,55 Hz, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 2,66 - 2,77 (m, 1 H) 2,29 - 2,39 (m, 1 H) 1,63 (dd, J = 13,30, 3,26 Hz, 1 H) 1,44 - 1,52 (m, 1 H) 1,42 (s, 9 H).

Etapla E. (3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

E-1



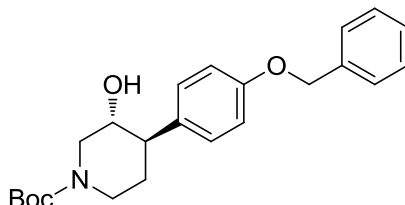
E-2

- 50 (\pm)-*rel*-(3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 17 mmol, de la etapa **D**) se sometió a separación quiral por SFC (método C-5) para obtener enantiómeros **E-1** (1,9 g, 6,48 mmol, 38,0 % de

rendimiento) y **E-2** (2,4 g, 8,18 mmol, 48,0 % de rendimiento). Datos para **E-1**: HPLC quiral (método A5) tiempo de retención 3,42 min. Datos para **E-2**: HPLC quiral (método A5) tiempo de retención 4,2 min.

Etapa F. (3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

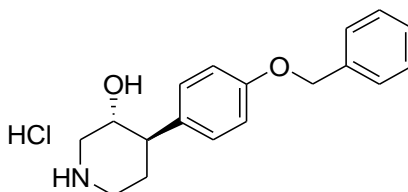
5



Una mezcla de (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (620 mg, 2,1 mmol, **E-2** de la etapa E), carbonato de potasio (584 mg, 4,2 mmol) y bromuro de bencilo (0,25 ml, 2,1 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se removió por evaporación y el residuo se trató con 50 ml de agua. La mezcla acuosa luego se extrajo 4 veces con 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener 750 mg de (3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo que se usó sin ulterior purificación. LCMS (método F) RT 2,28 min, m/z = 310 (M+H⁺ - t-butilo -agua), 328 (M+H⁺ - t-butilo).

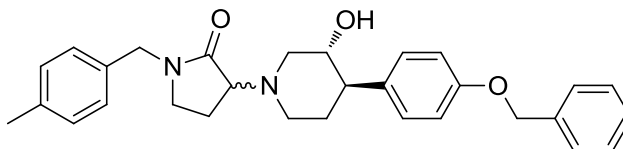
15

Etapa G. clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(4-(Benciloxi)fenil)piperidin-3-ol.



Una mezcla de (3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 2 mmol), dioxano (4 ml) y 4,9 ml de HCl 4 M en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción luego se evaporó hasta sequedad para obtener 550 mg de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(4-(Benciloxi)fenil)piperidin-3-ol que se usó sin ulterior purificación. LCMS (método J) RT 0,70 min, m/z 284 (M+H⁺).

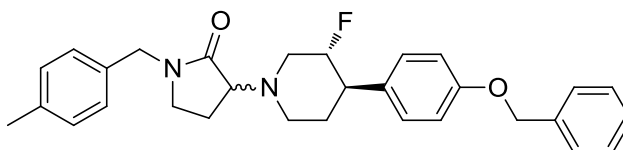
Etapa H. 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla de 3-bromo-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario **2**, 220 mg, 0,82 mmol), clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)piperidin-3-ol (262 mg, 0,82 mmol, de la etapa **G**) y trietilamina (11 ml, 8,2 mmol) se agitó a 60 °C durante 1 h, 80 °C durante 1 h, 100 °C durante 1 h y 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar, se diluyó con 40 ml de agua y se extrajo cuatro veces con 50 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para obtener 382 mg de 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona que se usó sin ulterior purificación. LCMS (método J) (componente principal de una mezcla) RT 2,23 min, m/z 471 (M+H⁺).

35

Etapa I. 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



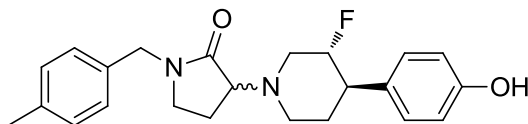
40

Una solución de 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (382 mg, 0,81 mmol) en DCM (5 ml) enfriada hasta 0 °C se trató gota a gota con DAST (0,32 ml, 2,4 mmol) durante 3 min. La mezcla de reacción luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción luego se neutralizó con 50 ml de solución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio y se extrajo 4 veces con 40 ml de DCM. Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 382 mg de 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de dos diastereómeros y productos de reordenamiento que se usaron sin ulterior purificación. LCMS (método J) (componente principal de una mezcla) RT 0,9 min, m/z 473 (M+H⁺).

5

Etapla J. 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



10 Una mezcla de 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (382 mg, 0,81 mmol) y metanol (4 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, seguido por la adición de 172 mg de Pd/C al 10 %. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo 25-99 psi de presión de hidrógeno. La reacción luego se transfirió a un autoclave de 100 ml y se agitó a 7 kg/cm² de presión de hidrógeno durante 4 días. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el disolvente se evaporó. El producto crudo se sometió a purificación de HPLC (método B) para obtener 77,3 mg 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico) LCMS (método Q) RT 1,15 min, m/z 383,0 (M+H⁺).

15

Etapla K. (S)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

20

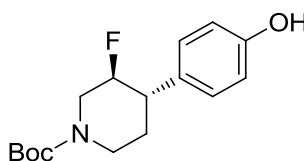
La mezcla diastereomérica de la etapa J se separó por SFC método C-7 para obtener Ejemplos homoquirales 46 **P-1** (29,3 mg) y **P-2** (32,8 mg). Datos para **P-1** (S)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (método F) RT 2,10 min, m/z 383,2 (M+H⁺), 405,2 (M + Na⁺); HPLC (método B) RT 8,24 min (98,8 % AP); HPLC (método C) RT 6,52 min (99,1 % AP); HPLC quiral (método C-6) RT 4,1 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,76 - 1,86 (m, 2 H) 2,07 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,43 (s, 0 H) 2,55 - 2,60 (m, 1 H) 2,65 - 2,70 (m, 1 H) 2,75 (br. s., 1 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,38 - 3,45 (m, 1 H) 3,70 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,44 (t, J = 79,81 Hz, 3 H) 4,63 - 4,71 (m, 1 H) 6,70 - 6,80 (m, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,07 - 7,12 (m, 1 H) 7,13 - 7,22 (m, 4 H); ¹⁹F RMN δ ppm -184,171. Datos para **P-2**: (R)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (método F) RT 2,10 min, m/z 383,2 (M+H⁺), 405,2 (M + Na⁺); HPLC (método B) RT 8,29 min (99,7 % AP); HPLC (método C) RT 6,52 min (99,8 % AP); HPLC quiral (método C-6) RT 6,92 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,80 - 1,90 (m, 2 H) 2,07 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 2,19 (s, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 2,66 (d, J = 4,52 Hz, 2 H) 2,95 - 3,03 (m, 1 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,68 - 3,78 (m, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,51 (d, J = 14,56 Hz, 2 H) 6,70 - 6,80 (m, 2 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 4 H); ¹⁹F RMN δ ppm -184,311.

25

30

35

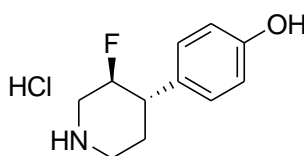
Etapla L. (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



40 A una solución de (3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 1,36 mmol, el primer enantiómero eluido **E-1** de la etapa E) en DCM (5 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió gota a gota DAST (0,54 ml, 4,1 mmol) durante 10 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se neutralizó lentamente con 50 ml de una solución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio y se extrajo cuatro veces con 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 75 ml de salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para obtener 390 mg de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo que se usó sin ulterior purificación. LCMS (Método Q) RT 0,92 min, m/z 240,1(M+H⁺).

45

Etapla M. Clorhidrato de 4-((3*S*,4*S*)-3-Fluoropiperidin-4-il)fenol.

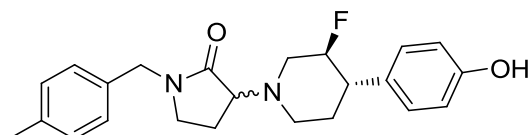


50

Una mezcla de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (390 mg, 1,3 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3,3 ml, 13,2 mmol) en dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se concentró

hasta sequedad, se lavó con 10 ml de 5 % de DCM/éter dietílico mezcla y el sólido se aisló por filtración. Rendimiento: 260 mg de clorhidrato de 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol; LCMS (método Q) RT 0,46 min, m/z 196,1(M+H⁺) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,57 (br. s., 4 H), 8,92 - 8,68 (m, 1 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,82 - 6,73 (m, 2 H), 5,07 - 4,85 (m, 1 H), 3,77 - 3,36 (m, 9 H), 3,32 - 3,22 (m, 2 H), 3,13 - 2,85 (m, 5 H), 2,06 - 1,88 (m, H).

Etapla N. 3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



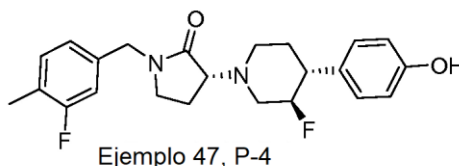
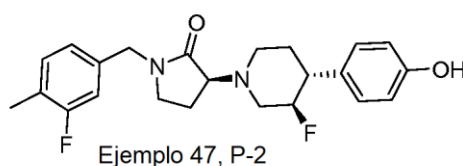
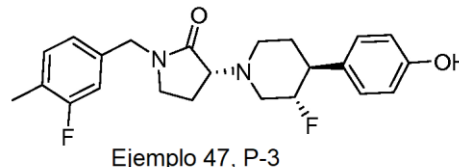
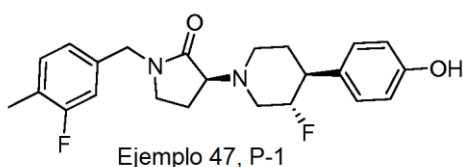
Una mezcla de 3-bromo-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (200 mg, 0,75 mmol), trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol) y clorhidrato de 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (173 mg, 0,75 mmol) en DMF (3 ml) se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar y luego se mezcló con 60 ml de agua y se extrajo 5 veces con 40 ml de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 80 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 265 mg de 3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de 2 diastereómeros. LCMS (método P) RT 0,92 min m/z 383,4 (M+H⁺).

Etapla O. (S)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

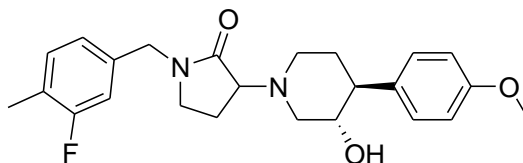
Una porción de la mezcla diastereomérica de la etapa N (130 mg) se sometió a purificación quiral por SFC (método C-7) para dar Ejemplos homocirales 46 **P-3** (37,7 mg) y **P-4** (60,7 mg). Datos para **P-3** (S)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT = 2,10 min, m/z 383,2 (M+H⁺); HPLC (Método C) RT 6,54 min, (Método D) RT 8,20 min; HPLC quiral (método C-6) RT 3,42 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,76 - 1,86 (m, 2 H) 2,06 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 2,10 - 2,21 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,53 - 2,60 (m, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 2,95 - 3,01 (m, 1 H) 3,01 (s, 2 H) 3,10 - 3,16 (m, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 3,72 (s, 1 H) 4,35 - 4,41 (m, 1 H) 4,46 - 4,70 (m, 2 H) 6,72 - 6,80 (m, 2 H) 7,05 - 7,23 (m, 6 H). Datos para **P-4** (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT 2,11 min, m/z 383,2 (M+H⁺); HPLC (Método C) RT 6,50 min, (Método D) RT 8,21 min; HPLC quiral (método C-6) RT 6,31 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,81 (dd, J = 7,28, 2,76 Hz, 2 H) 2,06 (d, J = 9,04 Hz, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,43 (s, 1 H) 2,55 (br s, 1 H) 2,66 (d, J = 40,16 Hz, 2 H) 2,75 - 2,80 (m, 1 H) 2,96 - 3,10 (m, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,41 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 4,46 - 4,71 (m, 2 H) 6,76 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,05 - 7,23 (m, 6 H).

Ejemplo 47

(S)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



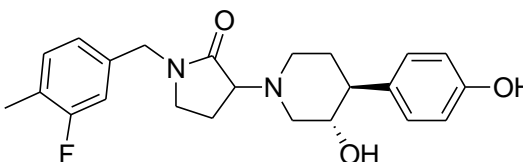
Etapa A. (\pm)-*rel*-1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



- 5 A una solución de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario **6**, 200 mg, 0,7 mmol) y (\pm)-*rel*-
 (3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (145 mg, 0,7 mmol, del Ejemplo **46**, etapa **B**) en acetonitrilo (15 ml) se añadió
 trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de
 reacción enfriada se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (100
 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar (\pm)-*rel*-1-
 (3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (280 mg, 0,51 mmol, 73 %
 de rendimiento, mezcla de 4 diastereómeros), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (Método F) RT
 1,99 min m/z 413,2 (M+H⁺).

Etapa B. (\pm)-*rel*-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

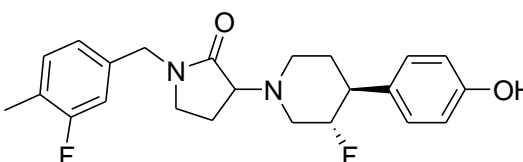
15



- A una solución de (\pm)-*rel*-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona
 (300 mg, 0,73 mmol) en DCM (20 ml) bajo nitrógeno a -10 °C se añadió tribromuro de boro (0,17 ml, 1,8 mmol) y la
 20 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción luego se neutralizó con solución
 saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó
 sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar (\pm)-*rel*-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3S,4S)-3-
 hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (290 mg, 0,36 mmol, 50 % de rendimiento, mezcla de 4
 25 diastereómeros); LCMS (Método F) RT 1,854 min m/z 399,2 (M+H⁺).

Etapa C. (\pm)-*rel*-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

25



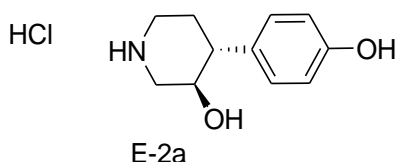
- 30 A una solución de (\pm)-*rel*-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona
 (280 mg, 0,7 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DAST (0,5 ml, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo
 nitrógeno durante 1 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de 100 ml de una solución saturada de
 bicarbonato de sodio y la mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó
 sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método B) para
 35 obtener 22 mg de (\pm)-*rel*-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona
 como una mezcla de 4 diastereómeros. LCMS (método P) RT 1,64 min; m/z = 401,0 (M+H⁺).

Etapa D. (S)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-
 ((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-
 40 hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-
 1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

- El compuesto (\pm)-*rel*-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (85
 mg, 0,212 mmol) aislado de la Etapa C se separó en los Ejemplos homocirales **47 P-1**, **P-2**, **P-3** y **P-4** por SFC
 45 quiral (método I): Datos para **P-1** (S)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-
 pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT 2,03 min, m/z 401 (M+H⁺); HPLC (Método A) RT= 6,73 min (96,8 % AP),
 (método B) RT= 7,719 min (97 % AP); SFC quiral (Método E) RT 5,17 min (100 % AP); ¹H RMN (400 MHz, metanol-
 d₄) δ ppm 1,84 (dd, J = 7,28, 3,26 Hz, 2 H) 2,01 - 2,27 (m, 5 H) 2,39 - 2,68 (m, 3 H) 2,97 - 3,06 (m, 1 H) 3,15 (s, 1 H)
 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 3,73 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,38 - 4,71 (m, 3 H) 6,73 - 6,79 (m, 2 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 7,08 - 7,16
 50 (m, 1 H) 7,23 (t, J = 7,53 Hz, 1 H). Datos para **P-2** (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-
 4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT 2,30 min, m/z 401 (M+H⁺); HPLC (Método A) RT= 6,71 min (99

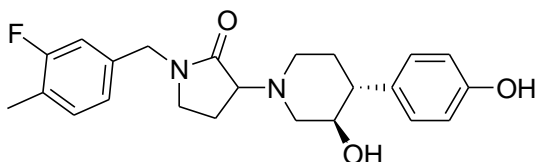
% AP), Método B RT= 7,73 min (98,1 % AP); SFC quiral (Método E) RT 6,21 min (96,5 % AP); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,74 - 1,86 (m, 2 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H) 2,15 - 2,27 (m, 4 H) 2,43 (td, *J* = 10,04, 4,52 Hz, 1 H) 2,50 - 2,71 (m, 2 H) 2,76 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 1 H) 3,71 (t, *J* = 9,04 Hz, 1 H) 4,37 - 4,70 (m, 3 H) 6,72 - 6,78 (m, 2 H) 6,92 - 7,02 (m, 2 H) 7,09 - 7,13 (m, 1 H) 7,23 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H). Datos para **P-3** (R)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT 2,04 min, *m/z* 401 (M+H⁺); HPLC (Método A) RT= 6,68 min (98 % AP), (Método B) RT= 7,70 min (99,2 % AP); SFC quiral (Método E) RT 7,22 min (98,5 % AP); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,74 - 1,86 (m, 2 H) 2,02 - 2,27 (m, 5 H) 2,43 (td, *J* = 10,04, 5,02 Hz, 1 H) 2,50 - 2,72 (m, 3 H) 2,73 - 2,82 (m, 3 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 1 H) 3,71 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 4,36 - 4,72 (m, 4 H) 6,73 - 6,79 (m, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 2 H) 7,23 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H). Datos para **P-4** (R)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT: 2,03 min, *m/z* 401 (M+H⁺). HPLC (Método A) RT= 6,71 min (90 % AP); (Método B) RT= 7,68 min (91,5 % AP); SFC quiral (Método E) RT 7,89 min (97 % AP); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,78 - 1,88 (m, 2 H) 2,09 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 2,26 (d, *J* = 2,01 Hz, 4 H) 2,40 - 2,47 (m, 1 H) 2,66 (d, *J* = 4,52 Hz, 2 H) 2,96 - 3,06 (m, 1 H) 3,15 (s, 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 1 H) 4,37 - 4,69 (m, 3 H) 6,72 - 6,79 (m, 2 H) 6,94 - 7,03 (m, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,23 (t, *J* = 7,53 Hz, 1 H).

Etapa E. Clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-ol.



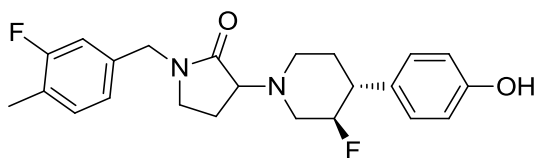
A una solución de (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 5,1 mmol, **E-2** del ejemplo **46** etapa **E**) en metanol (50 ml) bajo nitrógeno se añadieron 12,8 ml de HCl 4 M en dioxano y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se evaporó a presión reducida hasta sequedad y el residuo se lavó dos veces con 20 ml de éter dietílico. El residuo sólido se secó al vacío para dar clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-3-ol **E-2a** (950 mg, 4,1 mmol). LCMS (método F) RT: 0,17 min, *m/z* 194 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 - 1,93 (m, 2 H) 2,61 - 2,68 (m, 1 H) 2,81 - 2,93 (m, 1 H) 3,21 - 3,33 (m, 2 H) 3,78 - 3,90 (m, 1 H) 6,72 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,00 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 9,14 - 9,25 (m, 1 H) 9,27 - 9,44 (m, 1 H).

Etapa F. 1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



A una solución de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona racémica (1,5 g, 5,2 mmol, Intermediario **6**) y (3*R*,4*R*)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-ol, HCl (1,2 g, 5,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió trietilamina (2,2 ml, 15,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 5 h a 60 °C. La mezcla de reacción luego se evaporó y el residuo se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener 1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (1,9 g, 4 mmol) como una mezcla de dos diastereómeros. LCMS (método F) RT 1,93 min, *m/z* 399 (M+H⁺).

Etapa G. 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



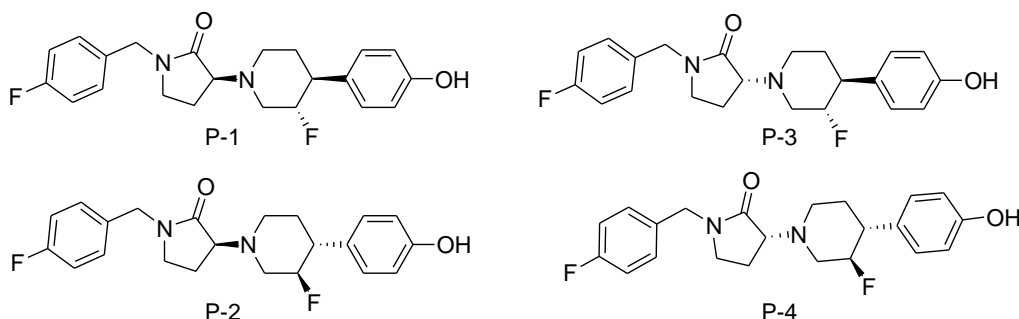
A una solución de 1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (de la etapa **F**, 1,9 g, 4,8 mmol) en DCM (35 ml) a 0 °C se añadió DAST (3,2 ml, 23,8 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y luego se diluyó con solución saturada de bicarbonato y se extrajo con 200 ml de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (método J) para obtener 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (1,1 g, 2,6 mmol) como un par de diastereómeros. LCMS (Método F) RT: 2,13 min, *m/z* 401. (M+H⁺).

Etapla H, (*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

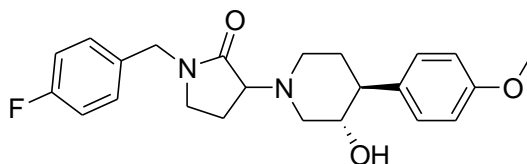
La mezcla de diastereómeros de 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (1,1 g) de la etapa **G** se separó por SFC quiral cromatografía (método J). El segundo isómero eluido, (*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, se aisló (355 mg) y sus datos eran consistentes con aquellos del Ejemplo 47, **P-4**. LCMS (Método F) RT 2,14 min, m/z 401($M+H^+$); HPLC (Método A) RT 6,70 min (99,6 % AP), (Método B) RT 8,16 min (99,7 % AP); SFC quiral (Método E) RT 7,62 (100 % AP); 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,85 (dd, $J = 7,28, 2,76$ Hz, 2 H) 2,09 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H) 2,13 - 2,27 (m, 4 H) 2,45 (s, 1 H) 2,51 - 2,60 (m, 1 H) 2,61 - 2,71 (m, 1 H) 2,98 - 3,06 (m, 1 H) 3,15 (s, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,62 (s, 1 H) 3,69 - 3,77 (m, 1 H) 4,39 - 4,70 (m, 4 H) 6,72 - 6,80 (m, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,24 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H).

Ejemplo 48 (pico 1, pico 2, pico 3, pico 4)

15 (*S*)-1-(4-fluorobencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona, (*S*)-1-(4-fluorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona, (*R*)-1-(4-fluorobencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-1-(4-fluorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

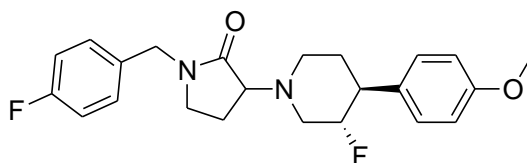


Etapla A. (\pm)-*rel*-1-(4-Fluorobencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

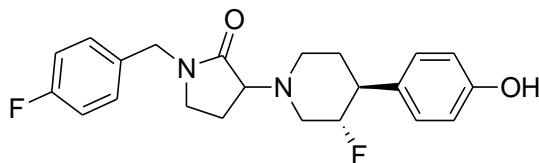


A una solución de 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario **1**, 300 mg, 1,1 mmol) y *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (del Ejemplo **46**, etapa **B**, 240 mg, 1,16 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió trietilamina (560 mg, 5,5 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar (\pm)-*rel*-1-(4-fluorobencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (450 mg, 0,7 mmol) como una mezcla de cuatro diastereómeros que se usó sin ulterior purificación. LCMS (Método S) RT 1,89 min, m/z 399,1 ($M+H^+$).

Etapla B. (\pm)-*rel*-3-((3*S*,4*S*)-3-Fluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.



A una solución de 1-(4-fluorobencil)-3-(*trans*-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona de la etapa **B** (2,5 g, 6,3 mmol) en 50 ml de DCM se añadió DAST (4,1 ml, 31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción luego se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato (200 ml) y la mezcla se extrajo con 200 ml de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 28 % de acetato de etilo en hexano para dar (\pm)-*rel*-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (900 mg, 1,6 mmol) como una mezcla de cuatro diastereómeros. LCMS (método P) RT 0,89 min, m/z 401,2 ($M+H^+$).

Etapa C. 3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.

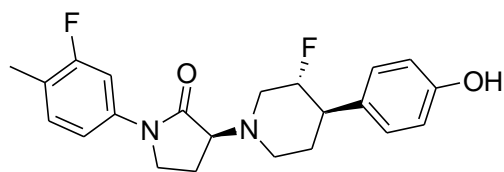
- 5 A una solución de (*trans*-3-fluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (700 mg, 1,75 mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C se añadió BBr₃ (0,3 ml, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se diluyó con una solución saturada de bicarbonato y se extrajo con 200 ml de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida.
- 10 El residuo se purificó por HPLC preparativa (método A) para obtener 120 mg de 3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de cuatro diastereómeros. LCMS (método N) RT 1,45 min, m/z 387,0 (M+H⁺).

- Etapa D.** (S)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona, (S)-1-(4-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona, (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona y (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

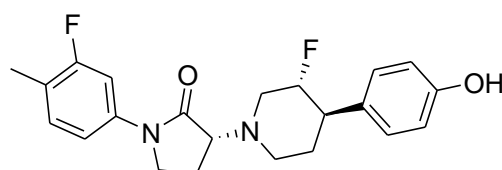
- La mezcla diastereomérica de la etapa C se separó por SFC quiral (método F) en los 4 diastereómeros homocirales, Ejemplo 48 **P-1**, **P-2**, **P-3** y **P-4**. Datos para **P-1** (S)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral (Método F) RT 3,32 min, 100 % AP; HPLC (Método A) RT 6,53 min, 96,0 % de AP, (Método B) RT 6,7 min, 96,3 % de AP; LCMS (Método F) RT 2,02 min, m/z 387,0 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,32 (dd, *J* = 8,78, 5,27 Hz, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 4 H) 6,76 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 4,41 - 4,56 (m, 2 H) 3,74 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 3,10 - 3,17 (m, 1 H) 3,01 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H) 2,88 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 2,66 (td, *J* = 10,04, 4,52 Hz, 1 H) 2,57 (dd, *J* = 10,54, 6,53 Hz, 1 H) 2,40 - 2,49 (m, 1 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H) 1,80 - 1,88 (m, 2 H). Datos para **P-2** (S)-1-(4-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral (Método F) RT 4,15 min, 99,7 % AP; HPLC (Método A) RT 6,52 min, 98,1 % de AP, (Método B) RT 6,92 min, 98,6 % de AP; LCMS (Método F) RT 2,03 min, m/z 387,0 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,29 - 7,34 (m, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 4 H) 6,76 (d, *J* = 9,04 Hz, 2 H) 3,71 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 3,39 - 3,45 (m, 1 H) 3,24 - 3,31 (m, 2 H) 2,74 - 2,80 (m, 1 H) 2,64 - 2,72 (m, 1 H) 2,57 (dd, *J* = 10,54, 6,02 Hz, 1 H) 2,43 (td, *J* = 10,04, 5,02 Hz, 1 H) 2,15 - 2,25 (m, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H) 1,77 - 1,85 (m, 2 H). Datos para **P-3** (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral (Método F) RT 4,56 min, 97,4 % AP; HPLC (Método A) RT 6,53 min, 96,0 % de AP, (Método B) RT 6,94 min, 96,4 % de AP; LCMS (Método F) RT 2,02 min, m/z 387,0 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,29 - 7,34 (m, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 4 H) 6,74 - 6,78 (m, 2 H) 4,40 - 4,55 (m, 2 H) 3,71 (t, *J* = 9,04 Hz, 1 H) 3,38 - 3,45 (m, 1 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 2,76 (br. s., 1 H) 2,64 - 2,72 (m, 1 H) 2,57 (dd, *J* = 10,54, 6,02 Hz, 1 H) 2,43 (td, *J* = 10,04, 5,02 Hz, 1 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H) 1,77 - 1,87 (m, 2 H). Datos para **P-4** (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral (Método F) RT 5,57 min, 99,9 % AP; HPLC (Método A) RT 6,55 min, 99,9 % de AP, (Método B) RT 6,90 min, 99,9 % de AP; LCMS (Método F) RT 2,03 min, m/z 387,0 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,32 (dd, *J* = 8,78, 5,27 Hz, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 4 H) 6,76 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 4,41 - 4,56 (m, 3 H) 3,74 (t, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 3,24 - 3,32 (m, 2 H) 3,10 - 3,17 (m, 1 H) 2,66 (td, *J* = 9,91, 4,77 Hz, 1 H) 2,57 (dd, *J* = 10,54, 6,53 Hz, 1 H) 2,41 - 2,49 (m, 1 H) 2,16 - 2,24 (m, 1 H) 2,04 - 2,12 (m, 1 H) 1,80 - 1,88 (m, 2 H).

- 45 Ejemplo 49 (Pico 1 y Pico 2)

(S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona.



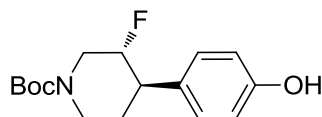
P-1



P-2

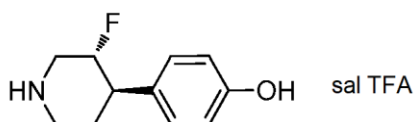
50

Etapa A. (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



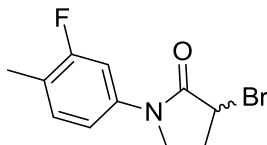
- 5 A una solución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (MG Bursavich *et al*; *Organic Letters* **2001**, 3, 2317, 150 mg, 0,51 mmol) en 5 ml de DCM a -78 °C bajo nitrógeno se añadió DAST (0,2 ml, 1,5 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 h. A la mezcla se añadió 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y luego se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para dar (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,41 mmol); LCMS (Método T) RT 3,09 min, m/z 294,3. (M-H)⁻; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,93 (br. s., 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 3H), 1,89 - 1,83 (m, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

- 15 **Etapa B.** Trifluoroacetato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol.



- 20 A una solución de (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,41 mmol) en 1,5 ml de DCM a temperatura ambiente se añadió TFA (0,5 ml, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla luego se concentró al vacío hasta sequedad para obtener trifluoroacetato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (126 mg, 0,41 mmol), que se usó directamente en la etapa D.

- 25 **Etapa C.** 3-Bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona.



- 30 A una solución de cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (10 g, 38 mmol) en 100 ml de DCM a 0 °C bajo nitrógeno se añadió 3-fluoro-4-metilaniлина (5,21 g, 42 mmol) seguido por Et₃N (6,3 ml, 45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico, luego se añadió hexano y un sólido precipitó. El sólido se removió por filtración y se descartó. El filtrado luego se concentró al vacío para dar un residuo seco. A una solución de este residuo en 100 ml de DMF a 0 °C bajo nitrógeno se añadió lentamente 60 % de NaH (1,82 g, 45 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 400 ml de agua helada y se dejó reposar durante la noche. Un sólido se formó y se filtró y se secó, luego se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos para dar 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona racémica (5,6 g, 20,6 mmol). LCMS (método U) RT 3,41 min, m/z 273,97 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 7,0, 2,9 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 9,8, 7,9, 6,8 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 10,0, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 2,75 (dq, J = 14,6, 7,5 Hz, 1H), 2,48 (ddt, J = 14,3, 6,7, 2,7 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 1,7 Hz, 3H).

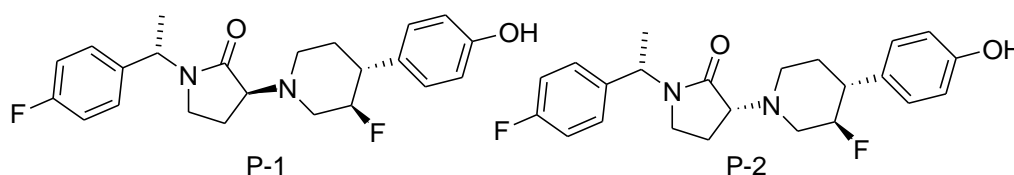
Etapa D. (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona

- 45 A una solución de trifluoroacetato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol, de la etapa B (120 mg, 0,39 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió K₂CO₃ (134 mg, 0,97 mmol) y 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona racémica (106 mg, 0,39 mmol, de la etapa C). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 30 min. Luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, seguido por la adición de 50 ml de EtOAc, que indujo la precipitación de un sólido. El sólido se removió por filtración y se descartó y el filtrado se concentró al vacío.
- 50 El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para dar 110 mg de (R y S) 3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona) como una mezcla de dos diastereómeros. Una porción (35 mg) de la mezcla diastereomérica se separó (Método de HPLC quiral H) en el ejemplo homoquiral 49 P-1 (14 mg) y P-2 (14 mg). Datos para P-1 (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona: HPLC

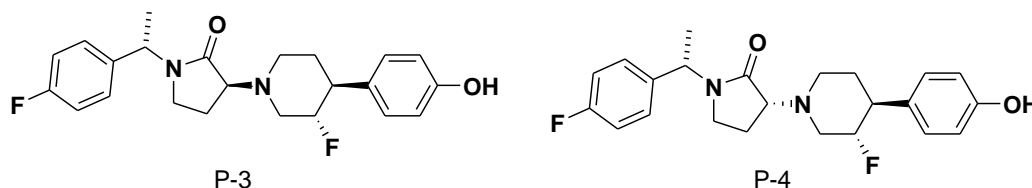
quiral (método H-2) RT 6,97 min, 98 % AP; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 9,2$ Hz, 4H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,46 (m, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 1,84 (br s, 3H). Datos para **P-2** (*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-pirrolidin-2-ona: HPLC quirale (método H-2) RT 8,84 min, 99,3 % AP; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,56 (dd, $J = 12,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 - 6,73 (m, 2H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 5H), 3,23 - 3,17 (m, 2H), 3,07 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,48 (m, 4H), 2,33 (dd, $J = 6,6, 2,4$ Hz, 2H), 2,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 5H), 2,21 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 2H), 1,90 - 1,83 (m, 4H).

Ejemplo 50 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y el pico 4)

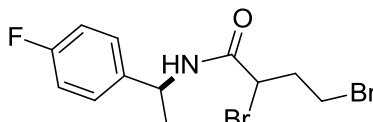
(*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.



(*S*)-3-((3*S*,4*S*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.

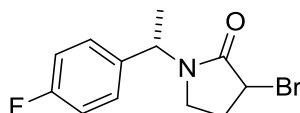


Etapa A. 2,4-Dibromo-*N*-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)butanamida.



A una solución agitada de (*S*)-1-(4-fluorofenil)etanamina (3,2 g, 23 mmol) en éter dietílico (50 ml) y trietilamina (9,6 ml, 69 mmol) a 0 °C se añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (7,3 g, 27,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Un sólido se formó que se removió por filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se descartó. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-30 % de acetato de etilo/éter de petróleo para dar 4,5 g de 2,4-dibromo-*N*-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)butanamida en forma de un sólido marrón. LCMS (método O) RT = 0,99 min, m/z 366, 368, 370 ($M+H^+$, $M+H^++2$, $M+H^++4$); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 - 1,44 (m, 3 H) 2,27 - 2,46 (m, 2 H) 3,46 - 3,58 (m, 2 H) 4,55 - 4,66 (m, 1 H) 4,81 - 5,00 (m, 1 H) 7,03 - 7,24 (m, 2 H) 7,30 - 7,45 (m, 2 H) 8,89 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H).

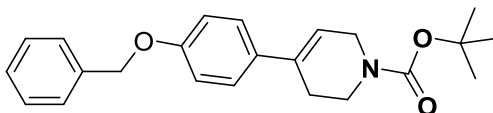
Etapa B. 3-Bromo-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.



A una solución agitada de 2,4-dibromo-*N*-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)butanamida (3 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C se añadió NaH (1,29 g, 32 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla luego se vertió en agua helada y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 1,6 g del líquido. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 1 g de 3-bromo-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido marrón (mezcla de dos diastereómeros). LCMS (método O) RT 0,83/0,86 min, m/z 286/288 ($M+H^+$), 308 ($M + \text{Na}^+$); ^1H RMN

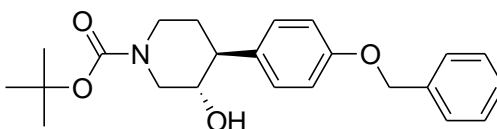
(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 (d, $J = 7,03$ Hz, 3 H) 2,08 - 2,25 (m, 1 H) 2,57 - 2,69 (m, 1 H) 2,99 (d, $J = 10,04$ Hz, 1 H) 3,35 - 3,44 (m, 1 H) 4,71 (dd, $J = 7,03, 3,01$ Hz, 1 H) 5,13 - 5,30 (m, 1 H) 7,21 (t, $J = 9,04$ Hz, 2 H) 7,30 - 7,42 (m, 2 H).

5 **Etapa C.** 4-(4-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.



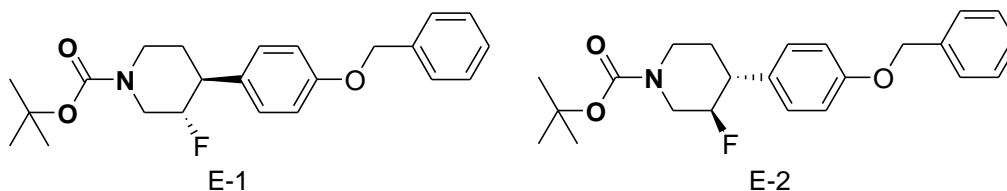
10 A una mezcla agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (16,45 g, 53 mmol), dimetoxietano (200 ml) y agua (50 ml) se añadió 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (14 g, 53 mmol), carbonato de sodio (16,9 g, 160 mmol) y cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (1,867 g, 2,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min, luego se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite y se diluyó con 200 ml de agua. La mezcla luego se extrajo tres veces con 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 16 g de 4-(4-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (16 g, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método O) RT 1,32 min, m/z 366 (M+H⁺); ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 (s, 9H), 2,42 (d, $J = 1,50$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 11,40$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 9,00$ Hz, 2H), 7,30-7,46 (m, 7H).

20 **Etapa D.** (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



25 A una mezcla agitada de NaBH₄ (0,93 g, 24,6 mmol) en THF (25 ml) enfriado hasta 0 °C se añadió trifluoruro eterato de boro (3,2 ml, 25 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. Luego se reenfrío hasta 0 °C y a ello se añadió una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 8,2 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió otra vez hasta 0 °C y H₂O (10 ml), etanol (10 ml), 10 M NaOH (10 ml) y H₂O₂ (8 ml, 26 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla final se calentó hasta 65 °C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se neutralizó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 2,7 g de (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (82 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método O) RT 2,41 min, m/z 382 (M-H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,41 (s, 9H), 1,63 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 2,4$, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 9$, 2H), 7,14 (d, $J = 9$, 2H), 7,31-7,44 (m, 4H).

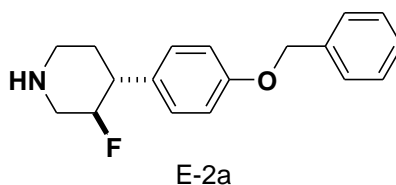
40 **Etapa E.** (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



45 A una solución de *trans*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1 g, 2,6 mmol, de la etapa D) en DCM (15 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió DAST (1,7 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción luego se neutralizó por la adición de hielo agua y la mezcla se extrajo dos veces con 20 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en un sólido amarillo pálido (1 g). Los dos productos deseados se separaron de una mezcla compleja por SFC quiral (método D) para obtener E-1 (0,13 g) y E-2 (0,14 g). Datos para E-1 (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: LCMS (método P) RT 1,35 min, m/z 330,4 (M-C₄H₈); HPLC quiral (método G-2) RT 5,8 min; ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (s, 9H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 3H), 3,94 (d, $J = 12,30$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 18,00$ Hz, 1H), 4,43-4,64 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H). Datos para E-2 (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: LCMS (método P) RT 1,35 min, m/z 330,4 (M-C₄H₈); HPLC quiral (método G-2) RT 6,51 min; ¹H RMN (300

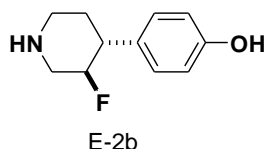
MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (s, 9H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 3H), 3,94 (d, $J = 12,30$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 18,00$ Hz, 1H), 4,43-4,64 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H).

5 **Etapa F.** Clorhidrato de (3R,4R)-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina.



10 A una solución de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,31 mmol, **E-2** de la etapa E) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió a HCl 4 M en solución en dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente luego se evaporó y el sólido se trituró con acetato de etilo y se secó para obtener **E-2a** clorhidrato de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0,09 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método O) RT: 0,95 min m/z 286 ($M+H^+$); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,92-1,92 (m, 1H), 2,29-2,33 (m, 1H), 3,04-3,14 (m, 3H), 3,45-3,60 (m, 2H), 4,83-4,95 (m, 15 1H), 5,10 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H), 9,09 (s, 1H).

Etapa G. Clorhidrato de 4-((3R,4R)-3-Fluoropiperidin-4-il)fenol.

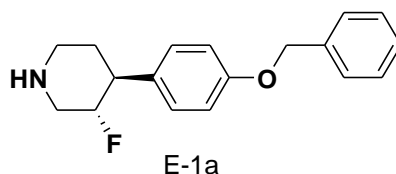


20 A una solución de clorhidrato de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0,09 g, 0,28 mmol, **E-2a** de la etapa F) en metanol (3 ml) se añadió Pd/C al 10 % (0,09 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo balón de presión de hidrógeno durante 12 h. La mezcla luego se filtró a través de Celite y se concentró para obtener **E-2b** clorhidrato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0,06 g, 77 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. LCMS (método P) RT 0,5 min; m/z 196 ($M+H^+$); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,90-1,94 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 3H), 25 3,27-3,35 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 4,79-4,97 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 9,28 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

30 **Etapa H.** (S)-3-((3R,4R)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)-etil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.

Una mezcla de 3-bromo-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros de la etapa B) (60 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (20,5 mg, 0,1 mmol, **E-2b** de la etapa G) y DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) en DMF (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 90 min. La mezcla se dejó enfriar y el disolvente luego se eliminó a presión reducida. Los productos diastereoméricos se separaron luego por HPLC preparativa (método B), para dar ejemplos homocirales 50 **P-1** (2,4 mg) y **P-2** (9,5 mg). Datos para **P-1** (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona: LCMS (método N) RT 1,60 min, m/z 401 ($M+H^+$), (método O) RT 1,02 min, m/z 401 ($M+H^+$); 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,30 - 7,43 (m, 2 H) 7,05 - 7,15 (m, 4 H) 6,75 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 5,36 - 5,46 (m, 1 H) 4,46 - 4,69 (m, 1 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 3,34 - 3,42 (m, 2 H) 3,01 - 3,10 (m, 1 H) 2,48 - 2,78 (m, 3 H) 2,33 - 2,43 (m, 1 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 1,90 - 2,04 (m, 1 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 1,55 (d, $J = 7,53$ Hz, 3 H). Datos para **P-2** (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-pirrolidin-2-ona: LCMS (método N) RT 1,63 min, m/z 401 ($M+H^+$), (método O) RT 1,05 min, m/z 401 ($M+H^+$); 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,30 - 7,42 (m, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 4 H) 6,67 - 6,80 (m, 2 H) 5,36 - 5,50 (m, 1 H) 4,60 - 4,72 (m, 1 H) 4,50 - 4,59 (m, 1 H) 3,59 - 3,70 (m, 1 H) 3,40 - 3,54 (m, 2 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 2,87 - 3,05 (m, 2 H) 2,51 - 2,72 (m, 2 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,00 - 2,20 (m, 2 H) 1,75 - 1,90 (m, 2 H) 1,50 - 1,64 (m, 3 H).

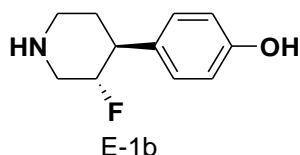
Etapa I. Clorhidrato de (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina.



50

A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-t-butilo (0,12 g, 0,31 mmol, **E-1** de la etapa **E**) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió a HCl 4 M en solución en dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el sólido se trituró con acetato de etilo y se secó para obtener **E-1a** clorhidrato de (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0,09 g, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método P) RT 0,95 min, m/z 286 (M+H⁺); 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,94-1,96 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 3H), 3,38-3,62 (m, 2H), 4,84-4,95 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,31-7,46 (m, 5H), 9,30 (s, 1H).

Etapa J. ((3S,4S)-3-Fluoropiperidin-4-il)fenol.



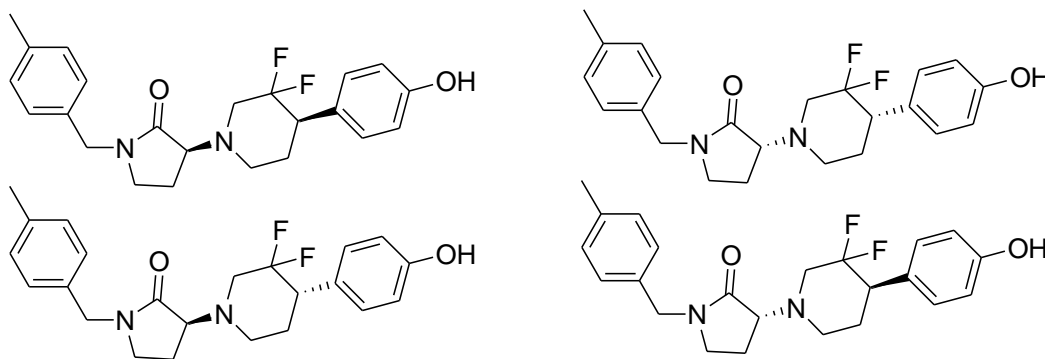
Una mezcla de clorhidrato de (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0,09 g, 0,28 mmol, **E-1a** de la etapa **I**) en metanol (3 ml) se añadió Pd/C al 10 % (0,09 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de balón de hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para obtener **E-1b** ((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0,05 g, 68,7 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método P) RT 0,50 min, m/z 196 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz DMSO-d₆) δ 1,90-1,94 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 3H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,59-3,62 (m, 1H), 4,78-4,97 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

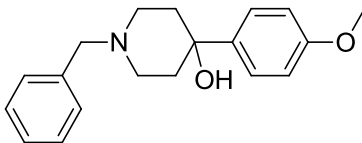
Etapa K. (S)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.

A una solución de ((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0,02 g, 0,1 mmol, **E-1b** de la etapa **J**) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,05 ml, 0,31 mmol) seguido por 3-bromo-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (0,059 g, 0,21 mmol, mezcla de diastereómeros de la etapa **B**) y la mezcla luego se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 90 min. La mezcla se dejó enfriar y luego los productos diastereoméricos se sometieron a HPLC preparativa (método B) para obtener ejemplos homocirales **P-3** (2,7 mg, 6 % de rendimiento) y **P-4** (8,2 mg, 19,8 % de rendimiento). Datos para **P-3** (S)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona: sólido amarillo pálido; LCMS (método N) RT 1,60 min, m/z 401 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,56 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 1,81-1,85 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 1H), 2,42-2,44 (m, 1H), 2,51-2,67 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 3H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 4,35-4,70 (m, 1H), 5,42 (q, J = 7,20 Hz, 1H), 6,74-6,76 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 4H), 7,37-7,41 (m, 2H). Datos para **P-4** (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona: sólido amarillo pálido; LCMS (método N) RT 1,63 min, m/z 401 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,59 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 1,81-1,84 (m, 2H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,42-2,43 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 4,50-4,71 (m, 1H), 5,43 (q, J = 6,80 Hz, 1H), 6,75-6,77 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 4H), 7,35-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 51 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y Pico 4)

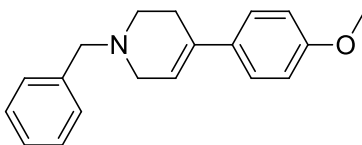
(S)-3-((R)-3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



Etapa A. 1-Bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol.

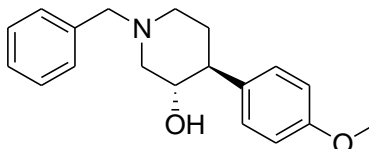
- 5 A una solución de 1-bromo-4-metoxibenceno (5 g, 27 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se añadió una solución de 1,6 M de N-butil-litio/hexanos (18,4 ml, 29,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (4,81 g, 25,4 mmol) en 50 ml de THF. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de 100 ml de HCl acuoso 1,5 M y la mezcla se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener 7,1 g (72 % de rendimiento) de 1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol. LCMS (método F) RT 2,19 min, 81 % AP, m/z 298,4 (M+H⁺), ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,23-7,39 (m, 8,5 H), 6,94 (m, 0,5 H), 6,84-6,94 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,74 (s, 0,8H), 3,72 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,50-2,67 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 3H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,55 (d, J = 11, 2H).

- 15 **Etapa B.** 1-Bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

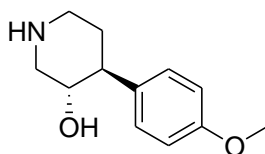


- 20 A una solución de 1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol (7 g, 23,5 mmol) en DCM (150 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,68 g, 23,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se evaporó a presión reducida y se dividió en 500 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,9 g, 88 % de rendimiento). LCMS (método F) RT 2,84 min, 100 % AP, m/z 280,4 (M+H⁺).

- 25 **Etapa C.** (±)-*rel*-(3S,4S)-1-Bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol.



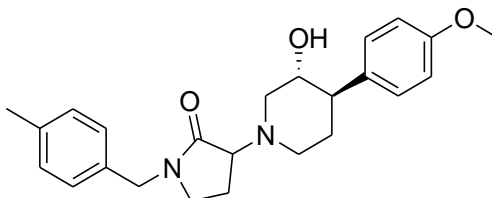
- 30 A una suspensión de NaBH₄ (2,7 g, 72 mmol) en THF (150 ml) a -10 °C se añadió trifluoruro eterato de boro (9,1 ml, 72 mmol) y la solución se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10 g, 36 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante una hora adicional. A continuación, se añadieron secuencialmente 25 ml de agua, 25 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10 %, 50 ml de etanol y 12,8 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (125 mmol) y la mezcla final se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener 7,5 g (57 %) (±)-*rel*-(3S,4S)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol. LCMS (método A) RT 2,03 min, 81,5 % AP, m/z 298,4 (M+H⁺), ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,28 - 7,35 (m, 5 H) 7,14 (d, J = 8,69 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 8,69 Hz, 2 H) 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 1 H) 3,51 (d, J = 19,26 Hz, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 2,97 (dd, J = 10,01, 3,59 Hz, 1 H) 2,81 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 2,19 - 2,29 (m, 1 H) 1,96-1,98 (m, 1 H) 1,78 (t, J = 10,20 Hz, 1 H) 1,58 - 1,68 (m, 2 H).

Etapa D. (±)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-ol.

- 45 A una solución de (±)-*rel*-(3S,4S)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (7 g, 23,5 mmol) en metanol (100 ml) se añadió Pd/C al 10 % (3,76 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno

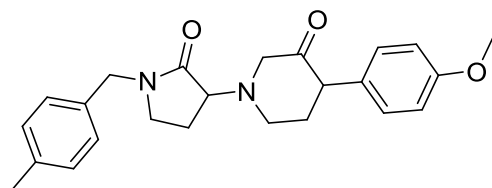
(presión de balón). El catalizador se removió por filtración por Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (4,8 g, 89 % de rendimiento). LCMS (método F) RT 1,485 (61,5 % AP) m/z 207,8 (M+H⁺), 1,536 (29,7 % AP), m/z 207,8 (M+H⁺); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,133 (d, *J* = 7, 2H), 6,83 (d, *J* = 7, 2H), 4,31 (br s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 12, 1H), 2,45 (m, . 1H), 2,22-2,39 (m, 2H), 1,62-1,61 (m, 1H), 1,610-1,46 (m, 1H).

Etapla E. (\pm)-*rel*-3-((3R,4R)-3-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



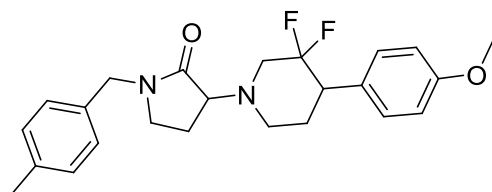
Una mezcla de 3-bromo-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario **2**, 450 mg, 1,68 mmol), (\pm)-*rel*-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (313 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (23 ml, 16,8 mmol) se agitó a 60 °C durante 1 h, seguido por calentamiento a 85 °C durante 1 h, 120 °C durante 1 h y a 140 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y luego se neutralizó con 40 ml de agua y se extrajo con 3 x 50 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, gradiente de 0-80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 375 mg de (\pm)-*rel*-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de cuatro diastereómeros. LCMS (método F) RT 1,84 min (74 % AP), m/z 395,2 (M+H⁺); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,31 - 7,41 (m, 8 H) 6,86 (d, *J* = 9,07 Hz, 2 H) 4,66 (s, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,49 (s, 2 H) 2,59 (d, *J* = 10,58 Hz, 2 H) 2,32 - 2,47 (m, 3 H) 1,89 (td, *J* = 12,65, 4,53 Hz, 2 H) 1,56 (d, *J* = 11,71 Hz, 2 H).

Etapla F. 4-(4-Metoxifenil)-1-(1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-ona.



Una mezcla de DMSO (0,17 ml, 2,46 mmol) y DCM (4 ml) se enfrió hasta -78 °C y cloruro de oxalilo (0,2 ml, 2,3 mmol) se añadió gota a gota durante 2 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A la reacción luego se añadió gota a gota (\pm)-*rel*-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (375 mg, 0,95 mmol, mezcla de cuatro diastereómeros de la etapa **E**) en DCM durante 5 min. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se añadió trietilamina (1 ml, 7,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min, lentamente se calentó hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con 3x40 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 345 mg de 4-(4-metoxifenil)-1-(1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-ona (como una mezcla de 4 diastereómeros), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (método) RT 1,12 min, m/z 393 (M+H⁺), 411 (M+H⁺+18), 1,18 min, m/z 393 (M+H⁺).

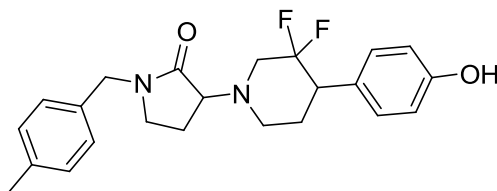
Etapla G. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla de 4-(4-metoxifenil)-1-(1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-ona (370 mg, 0,94 mmol) y DCM (5 ml) se enfrió hasta 0 °C, seguido por la adición gota a gota de DAST (0,62 ml, 4,7 mmol) durante 2 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción luego se neutralizó con 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 380 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (como una mezcla de 4 diastereómeros), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (método J) RT 1,32 min (29 % AP), m/z 397,

478, 1,36 min (45 % AP), m/z 415,2 (M+H⁺).

Etapla H. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



5

Una mezcla de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (230 mg, 0,55 mmol) y 4 ml de DCM se enfrió hasta -78 °C, seguido por la adición gota a gota de tribromuro de boro (0,05 ml, 0,55 mmol). La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 h. La reacción luego se neutralizó con 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso al 10 % y se extrajo con 4x50 ml de DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método B) para obtener 28,1 mg 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de 4 diastereómeros. LCMS (método N) RT 1,59 min, m/z 401 (M+H⁺).

10

15 **Etapla I.** (S)-3-((R)-3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

15

Una mezcla de 4 diastereómeros de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona de la etapa H (34 mg) se separó por SFC quiral (método K) para obtener Ejemplos homocirales 51 **P-1** (6,8 mg), **P-2** (3,7 mg), **P-3** (3,7 mg) y **P-4** (4,5 mg) que incluyen (S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona. Las configuraciones estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como **P-1**, **P-2**, **P-3** y **P-4** basándose en su orden de elución durante la separación quiral. Datos para **P-1**: ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,19 - 7,11 (m, 6 H), 6,76 - 6,72 (m, 2 H), 4,51 - 4,36 (m, 2 H), 3,70 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,30 - 3,20 (m, 2 H), 3,16 - 3,07 (m, 3 H), 2,98 - 2,84 (m, 1 H), 2,53 (t, J = 1,0 Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,28 - 2,13 (m, 2 H), 2,03 (s, 1 H), 1,88 - 1,80 (m, 1 H); ¹⁹F RMN (metanol-d₄) δ s -102,58, s -103,22, s -115,114, s -115,753; HPLC (método D) RT 8,21 min, 97,5 % AP, (método C) RT 8,0 min, 97,6 % AP; LCMS (método P) RT 2,37 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 5,56 min, 100 % AP. Datos para **P-2**: ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,18 - 7,12 (m, 6 H), 6,77 - 6,73 (m, 2 H), 4,44 (q, J = 1,0 Hz, 2 H), 3,68 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,41 - 3,35 (m, 1 H), 3,31 - 3,20 (m, 2 H), 3,01 - 2,83 (m, 3 H), 2,72 - 2,60 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,27 - 2,11 (m, 2 H), 2,08 - 1,96 (m, 1 H), 1,82 (tdd, J = 2,5, 5,0, 13,1 Hz, 1 H); ¹⁹F RMN (metanol-d₄) δ s -102,461, s -103,102, s -114,549, s -115,189; HPLC (método D) RT 8,33 min, 98,3 % AP, (método C) RT 8,21 min, 98,2 % AP; LCMS (método P) RT 2,37 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 7,39 min, 99,7 % AP. Datos para **P-3**: ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,78 - 1,87 (m, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 2,14 - 2,27 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,60 - 2,72 (m, 1 H) 2,83 - 3,01 (m, 3 H) 3,21 - 3,31 (m, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,68 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,44 (q, J = 1,00 Hz, 2 H) 6,72 - 6,76 (m, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 6 H); ¹⁹F RMN (377 MHz, metanol-d₄) δ s -102,457, s -103,097, s -114,554, s -115,194; HPLC (método D) RT 8,34 min, 98,6 % AP, (método C) RT 8,21 min, 99 % AP; LCMS (método P) RT 2,29 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 10,1 min, 97,8 % AP. Datos para **P-4**: ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,80 - 1,90 (m, 1 H) 2,03 (s, 1 H) 2,13 - 2,29 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,53 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 3 H) 3,20 - 3,31 (m, 2 H) 3,71 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,44 (q, J = 1,00 Hz, 2 H) 6,73 - 6,78 (m, 2 H) 7,12 - 7,19 (m, 6 H); ¹⁹F RMN (metanol-d₄) δ s -102,579, s -103,217, s -115,087, s -115,726; HPLC (método D) RT 8,2 min, 96,4 % AP, (método C) RT 8,0 min, 96,5 % AP; LCMS (método P) RT 2,21 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 13,6 min, 100 % AP.

20

25

30

35

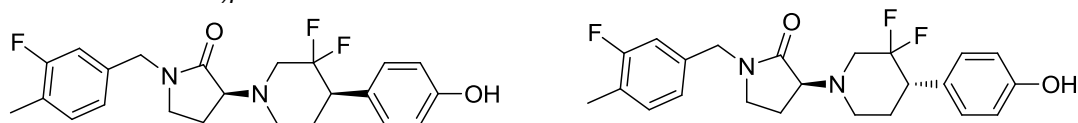
40

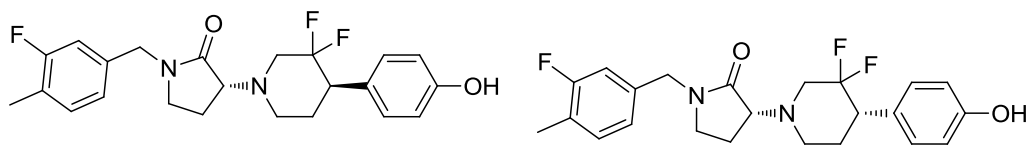
45

Ejemplo 52 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y Pico 4)

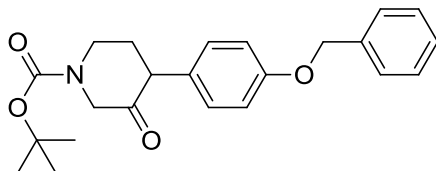
(R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

50





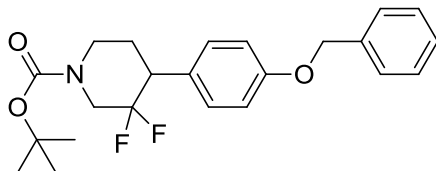
Etapa A. 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



5

A una solución de DMSO (3,7 ml, 52 mmol) en 50 ml de DCM bajo nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió cloruro de oxalilo (4,45 ml, 51 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos después de completar la adición. A continuación, se añadió una solución de (\pm)- *rel*-(3*S*,4*S*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (del Ejemplo 50, etapa D, 6,5 g, 17 mmol) en 50 ml de DCM y la mezcla se agitó en frío durante otros 90 minutos. La reacción luego se neutralizó por la adición de 11,8 ml de trietilamina (85 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se dividió en 200 ml de salmuera y 200 ml de DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna en 48 g de alúmina básica eluyendo con 8 % de acetato de etilo/hexanos para obtener 4,7 g (67 %) de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico. LCMS (método F) RT 2,376 min, m/z 381,2 (M^+); SFC quiral (método G) RT 4,54 min (46,9 % AP, 4,93 min (49,7 % AP). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,30-7,40 (m, 5H), 7,07 (d, $J = 7$ Hz, 2H) 6,94 (d, $J = 7$), 2H; 5,08 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 17,6$, 1H), 3,97 (d, $J = 17,6$, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,43 (br s, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

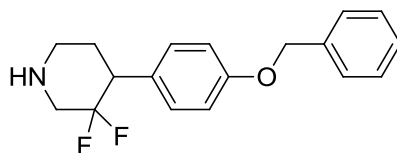
Etapa B. 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,7 g, 12,3 mmol) en 100 ml de DCM a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió DAST (8,1 ml, 62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dividió en bicarbonato de sodio saturado y 200 ml de DCM. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener 4,2 g (68 %) de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico. LCMS (método P) RT 1,16 min, m/z 348,1 ($\text{M}-t\text{-butilo} + \text{H}$) $^+$.

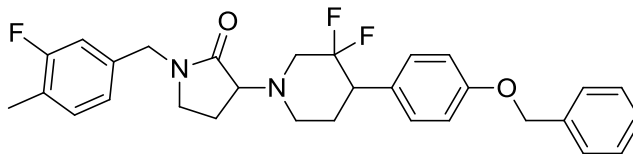
30

Etapa C. 4-(4-(Benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina.

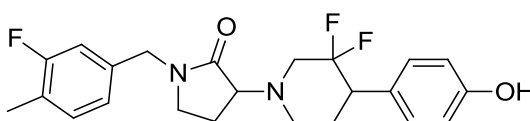


A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (5,2 g, 12,9 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió HCl 4 M/dioxano (32,2 ml, 130 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla luego se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método C) para obtener 2,5 gramos (63 %) de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina racémica. LCMS (método F) RT 2,044 min, m/z 304 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,31 - 7,48 (m, 5 H) 7,21 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 6,98 (d, $J = 9,04$ Hz, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 3,05 - 3,20 (m, 2 H) 2,98 (d, $J = 13,05$ Hz, 1 H) 2,74 - 2,87 (m, 1 H) 2,60 (t, $J = 11,55$ Hz, 1 H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 1,72 (d, $J = 13,05$ Hz, 1 H), ^{19}F RMN (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -102,276, -102,900, -115,135, -115,759.

45

Etapa D. 3-(4-(4-(Benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

- 5 A una mezcla de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0,51 g, 1,8 mmol, Intermediario **6**) y 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (0,3 g, 1 mmol, de la etapa **C**) se añadió trietilamina (0,69 ml, 4,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo (0,45 gramos, 64 %, mezcla de 4 diastereómeros) se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación, LCMS (método P) RT 1,19 min, m/z 509 (M+H⁺).

Etapa E. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

- 15 A una solución agitada de 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0,45 g, 0,89 mmol, mezcla de diastereómeros de la etapa **D**) en MeOH (8 ml) a temperatura ambiente se añadió 0,56 g de Pd/C al 10 % y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sometió a purificación de HPLC (método E) para obtener 200 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de cuatro diastereómeros.

- Etapa F.** (*R*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

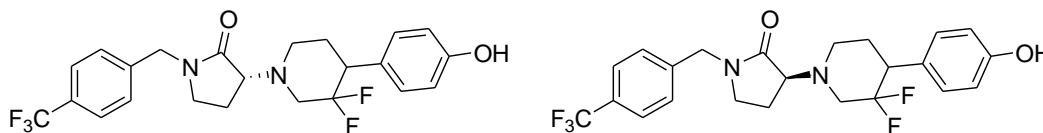
- La mezcla de diastereómeros de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0,1 g, 0,239 mmol) de la etapa **E** se sometió a purificación de SFC quiral para obtener Ejemplos homocirales 52 **P-1** (12,8 mg), **P-2** (13,7 mg), **P-3** (6,7 mg) y **P-4** (13,1 mg) que incluyen (*R*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona. Las configuraciones estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como **P-1**, **P-2**, **P-3** y **P-4** basándose en su orden de elución durante la separación quiral. Datos para **P-1**: sólido amarillo; LCMS (método F) RT 2,05 min, 100 % AP, m/z 419,2 (M+H⁺); HPLC (método A) RT 8,45 min 98,2 % AP, (método B) RT 8,56 min, 97,8 % AP; SFC quiral (método C-5) RT 4,52 min, 100 % AP; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,52 - 4,36 (m, 2H), 3,71 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 3,00 - 2,83 (m, *J* = 13,2, 4,7, 4,7 Hz, 1H), 2,53 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,25 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H); ¹⁹F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ -133,04 (s, 1F), -133,68 (s, 1F), -145,26 (s, 1F), -145,90 (s, 1F), -147,99 (s, 1F). Datos para **P-2**: sólido amarillo; LCMS (método F) RT 2,05 min, 95,8 % AP, m/z 419,2 (M+H⁺); HPLC (método A) RT 8,64 min 97,8 % AP, (método B) RT 8,71 min, 97,6 % AP; SFC quiral (método C-5) RT 6,35 min, 95,4 % AP; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,81 - 6,70 (m, 2H), 4,53 - 4,35 (m, 2H), 3,69 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,28 - 2,25 (m, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H); ¹⁹F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ -132,68 (s, 1F), -133,32 (s, 1F), -144,55 (s, 1F), -145,19 (s, 1F), -147,96 (s, 1F). Datos para **P-3**: sólido amarillo; LCMS (método F) RT 2,05 min, 92,1 % AP, m/z 419,2 (M+H⁺); HPLC (método A) RT 8,70 min 97,3 % AP, (método B) RT 8,64 min, 97,1 % AP; SFC quiral (método C-5) RT 8,81 min, 98,2 % AP; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,81 - 6,68 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 30,5, 14,5 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,75 - 2,56 (m, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 2,05 (dd, *J* = 13,3, 8,3 Hz, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 1H); ¹⁹F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ -132,68 (s, 1F), -133,32 (s, 1F), -144,53 (s, 1F), -145,17 (s, 1F), -147,94 (s, 1F). Datos para **P-4**: sólido amarillo; LCMS (método F) RT 2,05 min, 94,5 % AP, m/z 419,2 (M+H⁺); HPLC (método A) RT 8,45 min 96,9 % AP, (método B) RT 8,56 min, 97,0 % AP; SFC quiral (método C-5) RT 12,13 min, 99,4 % AP; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,81 - 6,71 (m, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,53 - 4,35 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 3H), 3,04 - 2,82 (m, 1H), 2,53 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 1,5

Hz, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 1H); ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ -133,04 (s, 1F), -133,68 (s, 1F), -145,25 (s, 1F), -145,89 (s, 1F), -147,99 (s, 1F).

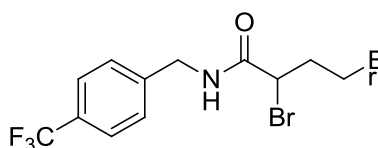
Ejemplo 53 (Pico 1 y Pico 2)

5

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-ona.



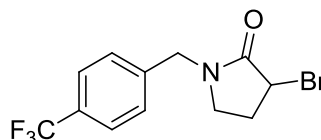
10 **Etapla A.** 2,4-Dibromo-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)butanamida.



15 A una solución de 4-(trifluorometil)fenilmetanamina (3 g, 17 mmol) en éter dietílico (60 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (2,3 ml, 17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 2,4-dibromo-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)butanamida (6,5 g, 87 %). LCMS (método F) RT 2,01 min, m/z 434,8, 483,8; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,39 - 2,47 (m, 2 H) 3,50 - 3,67 (m, 2 H) 4,41 (dd, $J = 13,05, 6,02$ Hz, 2 H) 4,59 - 4,64 (m, 1 H) 7,49 (d, $J = 7,53$ Hz, 2 H) 7,71 (d, $J = 8,03$ Hz, 2 H) 9,06 (s, 1 H).

20

Etapla B. 3-Bromo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona.

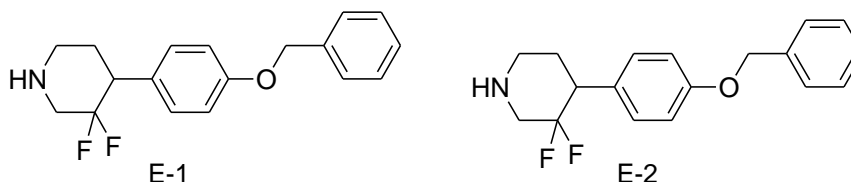


25

30 A una suspensión de 2,4-dibromo-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)butanamida (6,8 g, 16,9 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió NaH (1,35 g, 34 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y dos veces se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo/hexanos para obtener 2,8 g de 3-bromo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (48 %). LCMS (método Q) RT 0,90 min, m/z 322,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 12,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 9,46 - 9,38 (m, 1 H), 9,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 2 H), 8,27 - 8,17 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,43 - 7,31 (m, 1 H), 7,14 - 7,05 (m, 1 H).

30

35 **Etapla C.** (*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina y (*S*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina.



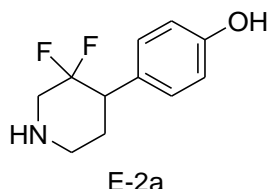
40 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina racémico (2,2 g, 7,3 mmol, del Ejemplo 52, etapa C) se sometió a separación quiral (método H-4) y las fracciones quiralmente puras se recolectaron y se evaporaron bajo una presión reducida para dar **E1** (850 mg, 2,77 mmol, 38,3 % de rendimiento) y **E2** (780 mg, 2,55 mmol, 35,1 % de rendimiento) (*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina y (*S*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (configuración absoluta no asignada). Datos para **E-1**: LCMS (método F) RT 2,16 min, m/z 304 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC quiral (método H-3) RT 11,1 min, 100 % AP; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72 (d, $J = 13,55$ Hz, 1 H) 1,94 (dd, $J = 12,55, 4,02$ Hz, 1 H) 2,60 (t, $J = 12,05$ Hz, 1 H) 2,74 - 2,88 (m, 1 H) 2,98 (d, $J = 12,55$ Hz, 1 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,21 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 7,30 - 7,50 (m, 5 H); ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -102,275, -102,900, -115,135, -115,759. Datos para **E-2**: LCMS (método F) RT 2,16 min, m/z 304 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC quiral (método

45

H-3) RT 18,28 min, 99,7 % AP; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,72 (d, $J = 12,55$ Hz, 1 H) 1,94 (dd, $J = 13,05$, 4,02 Hz, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,74 - 2,88 (m, 1 H) 2,98 (d, $J = 13,05$ Hz, 1 H) 3,05 - 3,20 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 6,95 - 7,00 (m, 2 H) 7,21 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 7,30 - 7,49 (m, 5 H); ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm -102,276, -102-900, -115,134, -115,748.

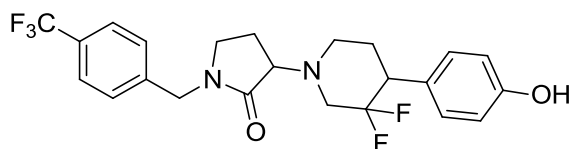
5

Etapa D. 4-(3,3-Difluoropiperidin-4-il)fenol.



10 Una mezcla de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (**E-2** de la Etapa **C**, anterior, 1 g, 3,3 mmol) y metanol (15 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, seguido por la adición de Pd/C al 10 % (0,7 g). La masa de reacción se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente bajo 160 psi de presión de hidrógeno en un autoclave de 100 ml. El catalizador luego se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Se obtuvo un
15 rendimiento de 0,65 g (78 %) de **E-2a** 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol. LCMS (método Q) RT 0,47 min, m/z 214,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa E. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona.



20 Una mezcla de 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (200 mg, 0,94 mmol, **E-2a** de la etapa **D**), 3-bromo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (604 mg, 1,9 mmol), trietilamina (0,65 ml, 4,7 mmol) y 2 ml de DMF se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se dividió en agua y 30 ml de acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo otra vez con 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas
25 se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener 150 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-ona (0,33 mmol, 35 %, 2 diastereómeros) que se purificó y se separó en la etapa **F**. LCMS (método J) RT 0,8 min (60 % AP), m/z 455,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

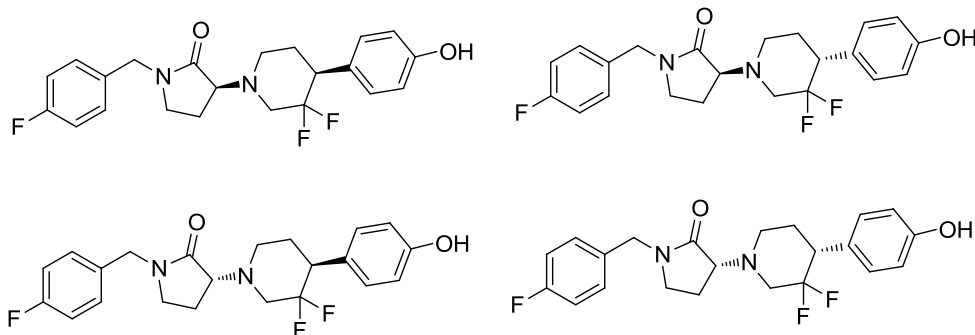
Etapa F. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-ona.

30 El producto 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-ona (150 mg, 0,33 mmol), de la etapa **E** se separó por SFC (método C-7) para dar los diastereómeros separados, que se purificaron individualmente por HPLC preparativa (método B) para dar Ejemplos homóqu岸ales 53 **P-1** (40,8 mg) y **P-2** (39,3 mg). Los productos difieren en el estereocentro de posición 3 de la lactama; sin embargo, las configuraciones estereoquímicas relativas no se determinaron. Datos para **P-1**: sólido amarillo pálido. LCMS (método N) RT 1,70 min (99,7 % AP), m/z 455,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,80 - 6,71 (m, 2 H), 4,58 (d, $J = 16,6$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 1 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 3,23 - 3,09 (m, 3 H), 3,02 - 2,85 (m, 1 H), 2,59 - 2,50 (m, 1 H), 2,33 - 2,03 (m, 3 H), 1,91 - 1,80 (m, 1 H). ^{19}F RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ -64,073, -102,629, -103,268, -115,125, -115,764. Datos para **P-2**: sólido amarillo pálido. LCMS (método N) RT 1,71 min (99,7 % AP), m/z 455,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,79 - 6,72 (m, 2 H), 4,65 - 4,52 (m, 2 H), 3,72 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,47 - 3,38 (m, 1 H), 3,31 - 3,26 (m, 1 H), 3,03 - 2,84 (m, 3 H), 2,74 - 2,61 (m, 1 H), 2,31 - 2,01 (m, 3 H), 1,88 - 1,80 (m, 1 H). ^{19}F RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ -64,074, -102,511, -103,151, -114,583, -115,225.

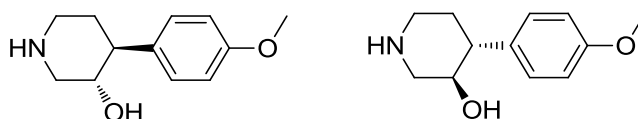
45 Ejemplo 54 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y Pico 4)

(R)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.

50



Etapa A. (3*S*,4*S*)-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-ol y (3*R*,4*R*)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol.

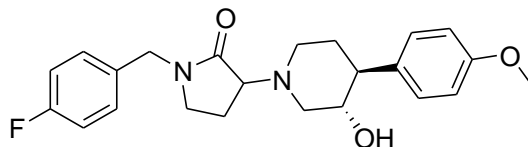


5

(±)-*rel*-(3*S*,4*S*)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol racémico (2,6 g, 12,54 mmol, del Ejemplo **51**, etapa **D**) se sometió a purificación quiral de SFC (Método H-1), que dio los enantiómeros **E-1** (680 mg) y **E-2** (720 mg), (3*S*,4*S*)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol y (3*R*,4*R*)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (configuraciones absolutas no asignadas). Datos para **E-1**, primer isómero eluido: SFC quiral (método H) RT 2,57 min; 98 % AP; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,13 (d, *J* = 9 Hz, 2 H) 6,84 (d, *J* = 9 Hz, 2 H) 4,43 (br. s., 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,43 (d, *J* = 10,54 Hz, 2 H) 3,08 (dd, *J* = 11,80, 4,77 Hz, 1 H) 2,92 (d, *J* = 12,05 Hz, 1 H) 2,28 - 2,39 (m, 2 H) 1,47 - 1,68 (m, 2 H). Datos para **E-2**, segundo isómero eluido: SFC quiral (método H) RT 3,18 min; 94,3 % AP; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,13 (d, *J* = 9 Hz, 2 H) 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 2 H) 4,58 (br. s., 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,43 (br d, 3 H) 3,11 (m, 2 H) 2,61 (m, 1 H) 2,28 - 2,39 (m, 2 H) 1,47 - 1,68 (m, 2 H).

15

Etapa B. 1-(4-Fluorobencil)-3-(*trans*-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



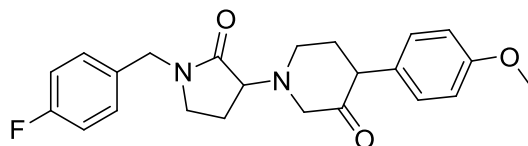
20

A una mezcla de 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario **1**, 200 mg, 0,74 mmol), *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (152 mg, 0,74 mmol, **E-2** de la etapa **A**) y acetonitrilo (15 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 1-(4-fluorobencil)-3-(*trans*-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (mezcla de 2 diastereómeros, 320 mg, 73. % de rendimiento). LCMS (método F) RT 1,706 min (67 % AP) m/z 399,4 (M+H⁺).

25

Etapa C. 1-(1-(4-Fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ona.

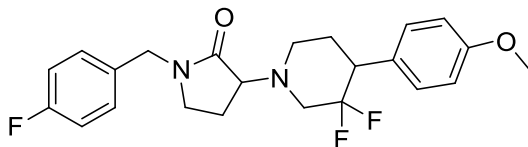
30



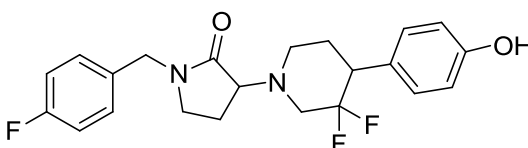
35

A una mezcla de DMSO (0,14 ml, 2 mmol) y DCM (20 ml) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió cloruro de oxalilo (0,18 ml, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió 1-(4-fluorobencil)-3-(*trans*-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (320 mg, 0,8 mmol) y la reacción se agitó durante una hora a la misma temperatura. La trietilamina (0,56 ml, 4 mmol) luego se añadió y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se dividió en agua (100 ml) y DCM (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo, que se usó en la etapa **D** sin ulterior purificación. LCMS (método Q) RT 0,68 min (47 % AP), m/z 397,1 (M+H⁺).

40

Etapa D. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.

- 5 A una solución de 1-(1-(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ona (350 mg, 0,88 mmol) en 15 ml de DCM a -10 °C se añadió DAST (0,58 ml, 4,4 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla luego se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con 250 ml de DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros), que se usó en la
- 10 etapa **E** sin ulterior purificación. LCMS (método F) RT 1,939 min, 55,8 % AP, m/z 381,2, 471,2.

Etapa E. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.

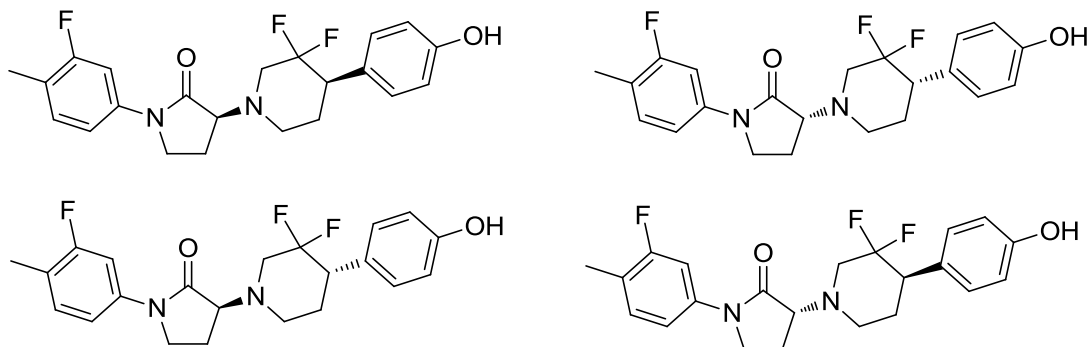
- 15 A una solución de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (200 mg, 0,48 mmol, mezcla de diastereómeros de la etapa **D**) en DCM (15 ml) a -10 °C se añadió tribromuro de boro (0,05 ml, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante una hora. La mezcla luego se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 100 ml de DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre
- 20 Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método **D**) para obtener 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (mezcla de 4 diastereómeros, 34 mg, 17 % de rendimiento). LCMS (método **N**) RT 1,497 min, m/z 405,0 (M+H⁺).

- Etapa F.** (*R*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona
- 25

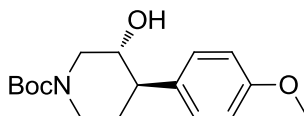
- La mezcla diastereomérica de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (32 mg, 0,08 mmol, de la etapa **E**) se purificó por SFC (método **C-8**) para obtener Ejemplos homóqu岸ales **P-1** (5,2 mg), **P-2** (5,2 mg), **P-3** (5,4 mg) y **P-4** (5,4 mg), (*R*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona. Las configuraciones estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como **P-1**, **P-2**, **P-3** y **P-4** basándose en su orden de elución durante la separación quiral. La presencia de 4 en vez de 2 diastereoisómeros implica la racemización de la piperidina homóqu岸al de partida durante el curso de la síntesis. Datos para **P-1**: HPLC (método **D**) RT 7,87 min, 95,8 % AP, (método **A**) RT 7,58 min, 97,5 % AP; LCMS (método **F**) RT 2,05 min, 100 % AP, m/z 405,0 (M+H⁺); SFC quiral (método **C-5**) RT 4,77 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,32 (dd, *J* = 8,78, 5,27 Hz, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 4 H) 6,72 - 6,77 (m, 2 H) 4,40 - 4,53 (m, 2 H) 3,71 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,07 - 3,18 (m, 3 H) 2,85 - 2,99 (m, 1 H) 2,52 (t, *J* = 11,29 Hz, 1 H) 1,99 - 2,31 (m, 3 H) 1,84 (ddt, *J* = 13,30, 4,77, 2,26, 2,26 Hz, 1 H). Datos para **P-2**: HPLC (método **D**) RT 7,89 min, 100 % AP, (método **A**) RT 7,77 min, 95,1 % AP; LCMS (método **F**) RT 2,04 min, 100 % AP, m/z 405,0 (M+H⁺); SFC quiral (método **C-5**) RT 6,6 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,31 (dd, *J* = 8,78, 5,27 Hz, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 4 H) 6,75 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 4,47 (q, *J* = 15,06 Hz, 2 H) 3,68 (t, *J* = 9,04 Hz, 1 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 2,82 - 3,02 (m, 3 H) 2,59 - 2,74 (m, 1 H) 1,98 - 2,28 (m, 3 H) 1,82 (ddt, *J* = 13,18, 4,64, 2,38, 2,38 Hz, 1 H). Datos para **P-3**: HPLC (método **D**) RT 7,99 min, 100 % AP, (método **A**) RT 7,77 min, 96,3 % AP; LCMS (método **F**) RT 2,04 min, 100 % AP, m/z 405,0 (M+H⁺); SFC quiral (método **C-5**) RT 7,25 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,31 (dd, *J* = 8,78, 5,27 Hz, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 4 H) 6,72 - 6,78 (m, 2 H) 4,40 - 4,53 (m, 2 H) 3,68 (t, *J* = 9,04 Hz, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 1 H) 2,77 - 3,01 (m, 3 H) 2,60 - 2,72 (m, 1 H) 1,98 - 2,29 (m, 3 H) 1,82 (ddt, *J* = 13,30, 4,77, 2,26, 2,26 Hz, 1 H). Datos para **P-4**: HPLC (método **A**) RT 7,58 min, 96,9 % AP; LCMS (método **F**) RT 2,04 min, 100 % AP, m/z 405,0 (M+H⁺); SFC quiral (método **C-5**) RT 10,3 min; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,32 (dd, *J* = 8,78, 5,27 Hz, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 4 H) 6,75 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 4,39 - 4,54 (m, 2 H) 3,71 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 3 H) 2,85 - 2,99 (m, 1 H) 2,52 (t, *J* = 11,29 Hz, 1 H) 1,98 - 2,30 (m, 3 H) 1,84 (ddt, *J* = 13,36, 4,83, 2,45, 2,45 Hz, 1 H).
- 55

Ejemplo 55 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y Pico 4)

5 (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona y (S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona.

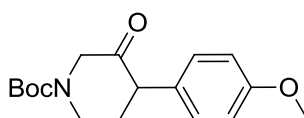


10 **Etapa A.** (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



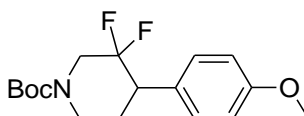
15 A una solución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (490 mg, 1,67 mmol), procedimiento del documento WO 2000/63173) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (577 mg, 4,2 mmol) seguido por yoduro de metilo (0,52 ml, 8,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y los sólidos se removieron por filtración. El disolvente luego se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos-100 % de EtOAc) para obtener (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 88 % de rendimiento). LCMS (método T) RT 3,068 min, m/z 306,3 (M-H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,45 (br. s., 1H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 1,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

25 **Etapa B.** 4-(4-metoxifenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



30 A una solución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,59 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió peryodinano de Dess-Martin (373 mg, 0,88 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos para obtener 4-(4-metoxifenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (155 mg, 87 % de rendimiento). Los posteriores resultados revelaron que la estereoquímica 4R se pierde en esta reacción y se obtuvo el producto racémico. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 4,24 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 2,34 - 2,16 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

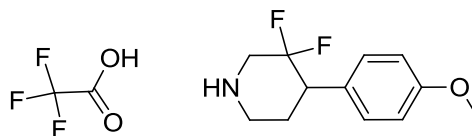
40 **Etapa C.** 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



A una solución de 4-(4-metoxifenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,3 mmol, de la etapa B) en DCM (5 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió DAST (0,16 ml, 1,18 mmol). La mezcla se agitó desde -78 °C hasta temperatura ambiente durante 1 h, luego se dejó reposar en el refrigerador durante la noche. Luego se concentró y el 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (65 mg, 67,4 % de rendimiento) se aisló que se

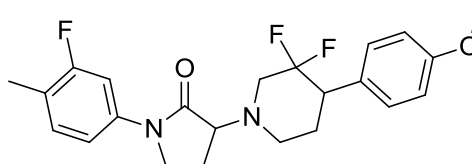
usó sin ulterior purificación. LCMS (método U) m/z 350,2 (M + Na); ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 3H), 4,10 (br. s., 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

5 **Etapa D.** Trifluoroacetato de 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidina.



10 A una solución de 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*t*-butilo (65 mg, 0,2 mmol) en DCM (0,8 ml) se añadió TFA (0,4 ml, 5,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, luego se concentró hasta sequedad al vacío para obtener trifluoroacetato de 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidina crudo (67,8 mg, 0,2 mmol, 100 % de rendimiento), que se usó en la etapa **G** sin ulterior purificación.

15 **Etapa E.** 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona



20 A una solución de trifluoroacetato de 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidina (67 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,8 ml) se añadió 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona (del Ejemplo 49, etapa **C**, 96 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se elevó hasta 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, el disolvente se removió al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de acetato de etilo en hexanos para obtener 62 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona (junto con 20 mg del subproducto, 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona). LCMS (método U) RT 3,755 min, m/z 419,3 (M+H⁺); ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,51 (d, J = 11,9, 2H), m 7,26-7,26 (3H), m 7,20 (1H), 6,90 (d, J = 8,7) 3,82 (s, 3H), 3,65-3,78 (m, 3H), 3,2-3,45 (m, 3H), 2,87-3,00 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 0,4 H), 2,65 (t, 0,5H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,1-2,25 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H). La HPLC quiral (método A-2) reveló que la quiralidad presente en el material de partida para la etapa **A** se había perdido.

30 **Etapa F.** (*R*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona

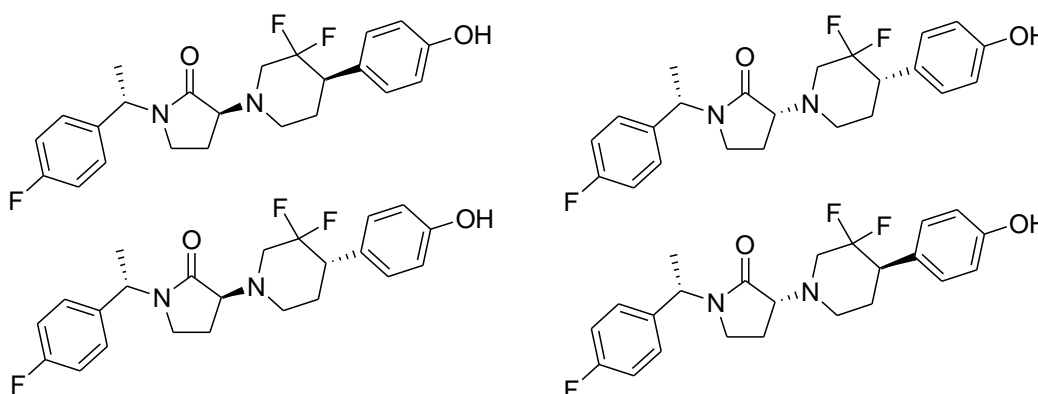
35 A una solución de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona (62 mg, 0,15 mmol) en DCM (0,8 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió tribromuro de boro (0,04 ml, 0,44 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. Se neutralizó con varias gotas de EtOH y se añadieron 50 ml de EtOAc. Tras agitación a temperatura ambiente durante 1 h, el sólido se removió por filtración y se lavó con MeOH. Los filtrados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH en EtOAc para dar una mezcla con los cuatro diastereómeros, que se separaron por HPLC quiral (método A-2) para dar Ejemplos homocirales 55 **P-1**, **P-2**, **P-3** y **P-4**, (*R*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona. Las configuraciones estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como **P-1**, **P-2**, **P-3** y **P-4** basándose en su orden de elución durante la separación quiral. Datos para **P-1**: 7,3 mg; LCMS (método U) RT 2,19 min (82 % AP), m/z 405,1, 427,3 (M+H⁺, M + Na⁺); HPLC quiral (método A-3) RT 6,28 min, 98,1 % AP; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 (dd, J = 11,8, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 3H), 3,37 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,14 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 - 2,11 (m, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 1H). Datos para **P-2**: 4,4 mg; LCMS (método U) RT 2,19 min (86 % AP), m/z 405,2, 427,2 (M+H⁺, M + Na⁺); HPLC quiral (método A-3) RT 8,77 min, 78,4 % AP; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (dd, J = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 3H), 3,43 - 3,19 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,62 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H). Datos para **P-3**: 2,0 mg; LCMS (método U) RT 2,20 min (76 % AP), m/z 405,2, 427,2 (M+H⁺, M + Na⁺); HPLC quiral (método A-3) RT 11,46 min, 76,3 % AP; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (dd, J = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 6,83 (d, J =

8,5 Hz, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 3H), 3,36 (br. s., 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,15 (br. s., 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H). Datos para **P-4**: 7,1 mg; LCMS (método U) RT 2,19 min (84 % AP), m/z 405,2, 427,2 (M+H⁺, M + Na⁺); HPLC quiral (método A-3) RT 12,58 min, 89,5 % AP; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 (dd, J = 11,9, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 3H), 3,43 - 3,19 (m, 3H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,63 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H).

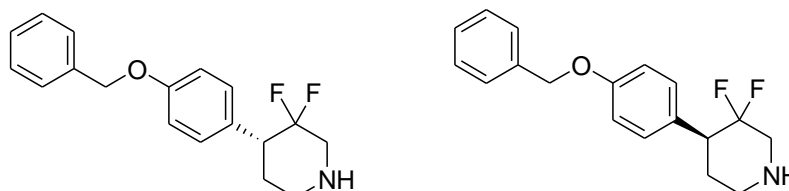
Ejemplo 56

10 Ejemplo 56 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y Pico 4)

15 (S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.

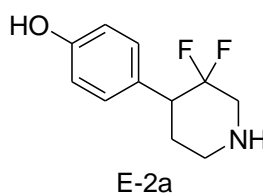


20 **Etapla A.** (R)-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina y (S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina



25 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina racémica (Ejemplo 52, etapa C, 5 g) se separó usando HPLC quiral (método H-3) para obtener ambos enantiómeros puros **E-1** (1,5 g, 4,94 mmol, 39,5 % de rendimiento) y **E-2** (1,4 g, 4,62 mmol, 36,8 % de rendimiento). Las configuraciones absolutas no fueron asignadas. Datos para **E-1**: SFC quiral (método C-6) RT 3,58 min, 100 % AP; LCMS (método F) RT 2,32 min, 100 % AP, m/z 304,0 (M+H⁺); HPLC (método H) RT 6,746 min, 91,2 % AP; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (d, J = 13,55 Hz, 1 H) 1,94 (dd, J = 12,55, 4,02 Hz, 1 H) 2,60 (t, J = 12,05 Hz, 1 H) 2,74 - 2,88 (m, 1 H) 2,98 (d, J = 12,55 Hz, 1 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,30 - 7,50 (m, 5 H).
30 Datos para **E-2**: SFC quiral (método C-6) RT 6,56 min, 99,3 % AP; LCMS (método F) RT 2,32 min, 97,5 % AP, m/z 304,0 (M+H⁺); HPLC (método H) RT 6,767 min, 91,7 % AP. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (d, J = 13,55 Hz, 1 H) 1,94 (dd, J = 12,55, 4,02 Hz, 1 H) 2,60 (t, J = 12,05 Hz, 1 H) 2,74 - 2,88 (m, 1 H) 2,98 (d, J = 12,55 Hz, 1 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,30 - 7,50 (m, 5 H).

35 **Etapla B.** 4-(3,3-Difluoropiperidin-4-il)fenol.



40 A una solución agitada de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (0,6 g, 2 mmol) (**E-2** de la etapa A) en 20 ml metanol a temperatura ambiente se añadió Pd/C al 10 % (0,21 g) y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo 8 kPa

de presión de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se removió por filtración y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter y el sólido se aisló por filtración para obtener 0,4 g de **E-2a** 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (homoquiral), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (método P) RT 0,53 min, m/z 214,4 (M+H⁺).

5

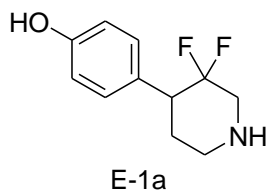
Etapa C. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona

Una mezcla de 3-bromo-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (del Ejemplo **50**, etapa **B**) (0,145 g, 0,51 mmol), 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (0,06 g, 0,28 mmol, **E-2a** del Ejemplo 56 etapa **B**) y 0,2 ml de trietilamina (1,4 mmol) se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se dividió en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona como un par de diastereómeros. Estos diastereómeros se separaron por HPLC preparativa (método B) para obtener 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona Ejemplos homocirales **56 P-1** (10,7 mg) y **P-2** (5,5 mg). Las configuraciones relativa y absoluta de los Ejemplos **56 P-1** y **P-2** no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la purificación por HPLC. Datos para **P-1**: sólido amarillo pálido; LCMS (método O) RT 1,21 min (95,8 % AP) m/z 419,0 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,55 (m, 3 H) 1,78 - 1,90 (m, 1 H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,80-2,99 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 4H), 3,33-3,38 (m, 3H), 3,63 (t, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 4H), 7,38-7,41 (m, 2H); ¹⁹F RMN δ ppm -76,948, -102,623, -103,262, -115,103, -115,743, -117,043. Datos para **P-2**: sólido; LCMS (métodos N, O) 99 % AP; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,59 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 2,01 - 2,23 (m, 3 H) 2,62 - 2,72 (m, 1 H) 2,86 - 3,19 (m, 5 H) 3,40 - 3,74 (m, 2 H) 4,36 - 4,56 (m, 1 H) 5,28 - 5,48 (m, 1 H) 6,76 (d, J = 9,04 Hz, 2 H) 7,08 - 7,19 (m, 4 H) 7,30 - 7,42 (m, 2 H); ¹⁹F RMN δ ppm -76,938, -102,480, -102,630, -103,120, -103,146, -103,269, -114,559, -115,124, -115,199, -115,763, -116,990, -117,049.

20

25

Etapa D. 4-(3,3-Difluoropiperidin-4-il)fenol



A una solución agitada de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (0,6 g, 2 mmol, **E-1** de la etapa **A**) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente se añadió Pd/C al 10 % (0,21 g) y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo 8 kPa de presión de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,4 g de **E-1a** 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol homoquiral. LCMS (método P) RT 0,55 min (74 % AP), m/z 214,4 (M+H⁺).

30

35

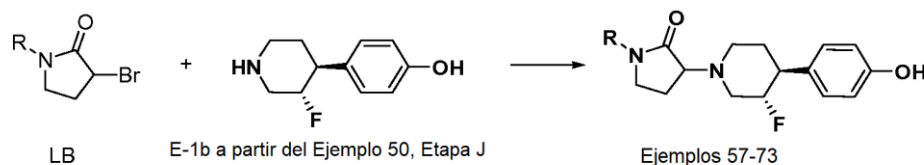
Etapa E. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona

A una mezcla de 3-bromo-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (0,134 g, 0,47 mmol, del Ejemplo 50, etapa **B**) y 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (0,05 g, 0,23 mmol, **E-1a** del Ejemplo 56, etapa **D**) se añadió trietilamina (0,16 ml, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se dividió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método B) para obtener los Ejemplos homocirales **56 P-3** y **P-4** 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona diastereómeros. Las configuraciones relativa y absoluta de los Ejemplos **56 P-3** y **P-4** no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-3** y **P-4** basándose en el orden de elución durante la purificación por HPLC. Datos para **P-3**: 11,5 mg sólido amarillo pálido, LCMS (método O) RT 1,23 min (99,8 % AP), m/z 419,0 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,55 (d, J = 7,2, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,57-2,64 (q, 1H), 2,82-3,95 (m, 3H), 3,07-3,20, (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,67 (t, J = 9, 1H), 5,40 (d, J = 7,2, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 4H), 7,37-7,41 (m, 2H); ¹⁹F RMN δ ppm -102,515, -103,158, -114,576, -115,216, -117,070. Datos para **P-4**: 13,7 mg sólido amarillo pálido; LCMS (método O) RT 1,215 min (100 % AP), m/z 419,0 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,59 (d, J = 6,4, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,01-2,29 (m, 3H), 2,53 (t, 1H), 2,81-2,97 (m, 3H), 3,01-3,25 (m, 3H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,64 (t, J = 8,8, 1H), 5,42 (d, J = 7,2, 1H), 6,74-6,77 (m, 2H), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,35-7,38 (m, 2H); ¹⁹F RMN δ ppm -102,632, -103,271, -115,162, -115,801, -116,989.

50

55

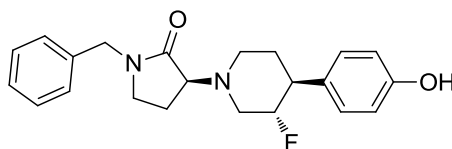
Procedimiento general A: Usado para la preparación de los Ejemplos 57-73.



- 5 A un vial de microondas con 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (25 mg, 0,128 mmol, **E-1b** del Ejemplo 50, etapa **J**) y el correspondiente bromuro de lactama (0,256 mmol, compuesto **LB**) se añadió DMF (1 ml) y trietilamina (0,09 ml, 0,64 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron usando el método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos eran una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, los diastereómeros luego se separaron en los componentes homoquirales individuales en las condiciones informadas en los ejemplos específicos.

Ejemplo 57

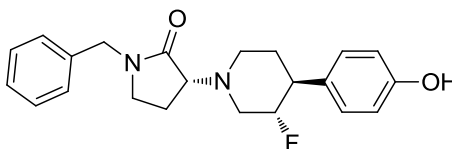
- 15 *(S)*-1-Bencil-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



y

- 20 Ejemplo 58

(R)-1-Bencil-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

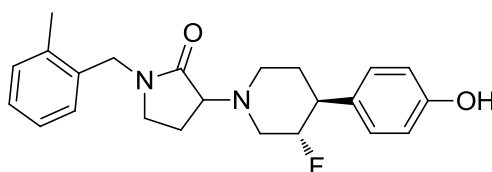


25

Una mezcla diastereomérica de 1-bencil-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **A**) se separó por SFC (método C-6) para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 57 y 58. Datos para el Ejemplo 57: SFC (Método 105) RT = 3,06 min. LC/MS RT = 2,01 min, (M+H)⁺ = 369,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,78 - 1,88 (m, 2 H) 2,04 - 2,12 (m, 1 H) 2,20 (ddd, J = 16,56, 12,80, 3,26 Hz, 1 H) 2,41 - 2,51 (m, 1 H) 2,55 - 2,62 (m, 1 H) 2,67 (dt, J = 9,79, 5,15 Hz, 2 H) 3,01 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,12 - 3,18 (m, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,75 (t, J = 8,53 Hz, 1 H) 4,51 - 4,61 (m, 2 H) 4,67 (dt, J = 10,04, 5,02 Hz, 1 H) 6,70 - 6,83 (m, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 58: SFC (Método 105) RT = 5,76 min. LC/MS RT = 2,01 min, (M+H)⁺ = 369,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 2,08 (dd, J = 13,30, 8,78 Hz, 2 H) 2,15 - 2,21 (m, 1 H) 2,43 (dt, J = 10,29, 4,89 Hz, 2 H) 2,51 - 2,60 (m, 2 H) 2,63 - 2,71 (m, 2 H) 2,77 (br. s., 2 H) 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 2 H) 3,72 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,40 - 4,48 (m, 2 H) 4,54 (s, 1 H) 6,71 - 6,80 (m, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,20 - 7,33 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H).

Ejemplo 59

- 40 3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(2-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

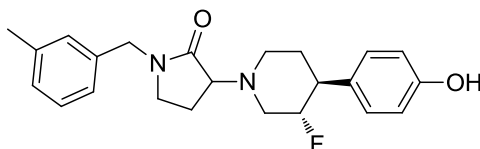


- 45 Una mezcla diastereomérica de 3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(2-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 59) se preparó por medio del procedimiento general **A**. Datos para el Ejemplo 59: LC/MS RT = 1,612 min,

(M+H)⁺ = 383,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,20 (s, 1 H), 7,23 - 7,06 (m, 6 H), 6,73 - 6,67 (m, 2 H), 4,66 - 4,42 (m, 2 H), 4,33 - 4,26 (m, 1 H), 3,64 - 3,55 (m, 1 H), 3,43 - 3,36 (m, 1 H), 3,19 - 3,04 (m, 3 H), 2,77 - 2,65 (m, 2 H), 2,57 - 2,53 (m, 1 H), 2,36 - 2,23 (m, 4 H), 2,15 - 2,05 (m, 1 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), 1,77 - 1,56 (m, 1 H).

5 Ejemplo 60

3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



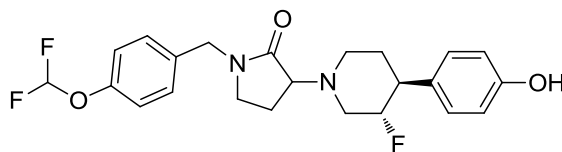
10

Una mezcla diastereomérica de 3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-ona se preparó usando el procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 60: LC/MS RT = 1,628 min, (M+H)⁺ = 383,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,20 (s, 1 H), 7,27 - 7,20 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 3 H), 7,05 - 6,98 (m, 2 H), 6,73 - 6,67 (m, 2 H), 4,66 - 4,42 (m, 1 H), 4,41 - 4,26 (m, 2 H), 3,61 - 3,53 (m, 1 H), 3,44 - 3,34 (m, 1 H), 3,21 - 3,08 (m, 3 H), 2,95 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 2,76 - 2,65 (m, 2 H), 2,57 - 2,53 (m, 1 H), 2,35 - 2,24 (m, 5 H), 2,16 - 2,05 (m, 1 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), 1,78 - 1,55 (m, 2 H).

15

Ejemplo 61

20 1-(4-(Difluorometoxi)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



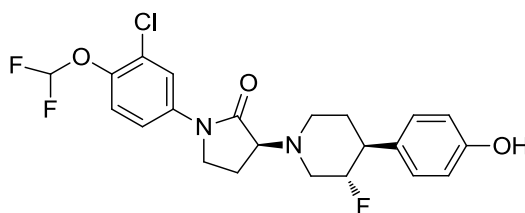
25

Una mezcla diastereomérica de 1-(4-(difluorometoxi)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó usando el procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 61: LC/MS RT = 1,594 min, (M+H)⁺ = 435,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,20 (s, 1 H), 7,41 - 7,01 (m, 7 H), 6,73 - 6,67 (m, 2 H), 4,66 - 4,44 (m, 1 H), 4,44 - 4,30 (m, 2 H), 3,61 - 3,53 (m, 1 H), 3,43 - 3,35 (m, 1 H), 3,23 - 3,09 (m, 3 H), 2,95 (d, J = 10,0 Hz, 0 H), 2,76 - 2,63 (m, 2 H), 2,56 (d, J = 4,6 Hz, 0 H), 2,35 - 2,24 (m, 1 H), 2,15 - 2,05 (m, 1 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), 1,78 - 1,56 (m, 2 H).

30

Ejemplo 62

(S)-1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

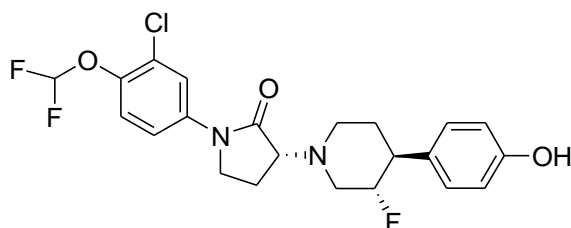


35

y

Ejemplo 63

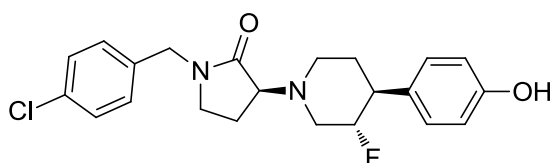
40 (R)-1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla diastereomérica de 1-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **A**) se separó por SFC (método 101) para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 62 y 63. Datos para el Ejemplo 62: SFC (Método 106) RT = 3,78 min. LC/MS (Método O): RT = 2,177 min, (M+H)⁺ = 455,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,28 - 1,35 (m, 3 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 2,19 - 2,28 (m, 1 H) 2,32 - 2,43 (m, 2 H) 2,49 - 2,63 (m, 2 H) 2,73 (td, J = 10,04, 4,52 Hz, 1 H) 2,98 - 3,12 (m, 2 H) 3,20 - 3,29 (m, 1 H) 3,76 - 3,91 (m, 3 H) 4,69 (dt, J = 10,04, 5,02 Hz, 1 H) 6,64 - 6,90 (m, 3 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,35 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J = 9,04, 3,01 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 2,51 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 63: SFC (Método 106) RT = 5,03 min. LC/MS (Método O): RT = 2,189 min, (M+H)⁺ = 455,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,25 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,80 - 1,90 (m, 2 H) 2,22 - 2,39 (m, 3 H) 2,45 - 2,63 (m, 3 H) 2,81 - 2,95 (m, 4 H) 3,44 - 3,54 (m, 2 H) 3,78 - 3,92 (m, 3 H) 4,69 - 4,77 (m, 2 H) 6,76 (d, J = 9,04 Hz, 3 H) 7,13 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 1 H) 8,01 (d, J = 2,51 Hz, 1 H).

Ejemplo 64

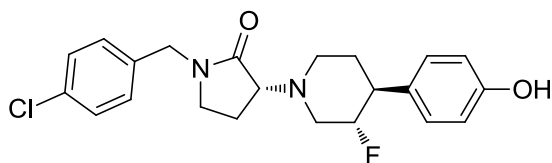
15 (S)-1-(4-Clorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



y

20 Ejemplo 65

(R)-1-(4-Clorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

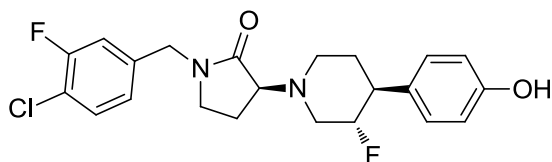


25

Una mezcla diastereomérica de 1-(4-Clorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **A**) se separó por SFC (método 104) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 64 y 65. Datos para el Ejemplo 64: SFC (Método 106) RT = 4,24 min. LC/MS (Método O): RT = 2,10 min, (M+H)⁺ = 403,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,32 - 7,25 (m, 2 H), 7,15 - 7,08 (m, 2 H), 6,79 - 6,72 (m, 2 H), 4,59 - 4,38 (m, 3 H), 3,74 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,30 - 3,23 (m, 2 H), 3,18 - 3,10 (m, 1 H), 3,02 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,67 (dt, J = 4,8, 9,9 Hz, 1 H), 2,57 (dd, J = 6,5, 10,5 Hz, 1 H), 2,49 - 2,41 (m, 1 H), 2,26 - 2,03 (m, 2 H), 1,88 - 1,80 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 65: SFC (Método 106) RT = 7,88 min. LC/MS (Método O): RT = 2,10 min, (M+H)⁺ = 403,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,41 - 7,35 (m, 2 H), 7,32 - 7,25 (m, 2 H), 7,14 - 7,08 (m, 2 H), 6,79 - 6,73 (m, 2 H), 4,58 - 4,40 (m, 3 H), 3,72 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,46 - 3,40 (m, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 2 H), 2,80 - 2,75 (m, 1 H), 2,74 - 2,52 (m, 2 H), 2,44 (dt, J = 4,5, 10,0 Hz, 1 H), 2,27 - 2,05 (m, 2 H), 1,88 - 1,77 (m, 2 H).

Ejemplo 66

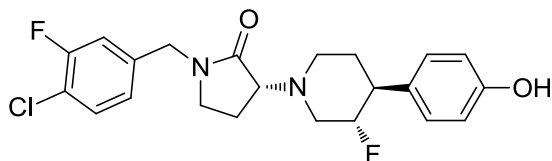
40 (S)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



45 y

Ejemplo 67

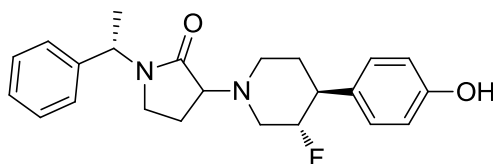
50 (R)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla diastereomérica de 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **A**) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 66 y 67. Datos para el Ejemplo 66: SFC (Método 105) RT = 6,59 min. LC/MS (Método O): RT = 2,122 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,77 - 1,88 (m, 2 H) 2,04 - 2,16 (m, 1 H) 2,18 - 2,26 (m, 1 H) 2,49 - 2,61 (m, 2 H) 2,67 - 2,79 (m, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,60 - 3,64 (m, 1 H) 3,70 - 3,75 (m, 1 H) 4,43 - 4,53 (m, 2 H) 4,57 - 4,60 (m, 2 H) 6,74 - 6,80 (m, 2 H) 7,03 - 7,15 (m, 3 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H). Datos para el Ejemplo 67: SFC (Método 105) RT = 3,51 min. LC/MS (Método O): RT = 2,124 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,84 (d, J = 4,02 Hz, 2 H) 2,10 (dd, J = 13,05, 8,53 Hz, 1 H) 2,22 (dd, J = 12,55, 3,51 Hz, 1 H) 2,42 - 2,50 (m, 1 H) 2,68 (td, J = 9,79, 4,52 Hz, 1 H) 3,04 (d, J = 13,05 Hz, 1 H) 3,13 - 3,19 (m, 1 H) 3,38 (br. s., 1 H) 3,75 (t, J = 8,53 Hz, 1 H) 4,45 - 4,53 (m, 2 H) 4,58 (s, 1 H) 6,74 - 6,81 (m, 2 H) 7,12 (d, J = 8,53 Hz, 3 H) 7,20 (dd, J = 10,04, 2,01 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H).

15 Ejemplo 68

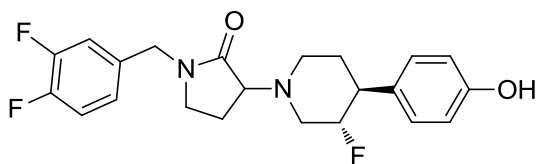
3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(1-feniletíl)pirrolidin-2-ona.



20 El compuesto del título del Ejemplo 68 se preparó usando el procedimiento general **A**. Sólo un diastereómero se aisló después de la purificación. Datos para el Ejemplo 68: LC/MS RT = 1,60 min, (M+H)⁺ = 383,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,20 (s, 1 H), 7,39 - 7,33 (m, 2 H), 7,31 - 7,25 (m, 3 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,72 - 6,68 (m, 2 H), 5,29 (q, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,46 (m, 1 H), 3,50 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,44 - 3,35 (m, 2 H), 2,84 - 2,62 (m, 3 H), 2,35 - 2,23 (m, 1 H), 2,06 (dd, J = 4,3, 8,3 Hz, 1 H), 1,91 (dd, J = 8,3, 12,3 Hz, 1 H), 1,76 - 1,68 (m, 1 H), 1,59 (dd, J = 4,3, 12,8 Hz, 1 H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 2 H).

Ejemplo 69

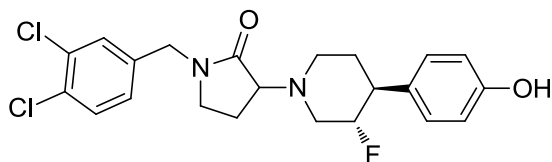
30 1-(3,4-Difluorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



35 El compuesto del título de ejemplo 69 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **A**. Datos para el Ejemplo 69: LC/MS RT = 1,568 min, (M+H)⁺ = 405,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,20 (s, 1 H), 7,47 - 7,38 (m, 1 H), 7,32 - 7,25 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 3 H), 6,73 - 6,68 (m, 2 H), 4,66 - 4,41 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,63 - 3,54 (m, 1 H), 3,44 - 3,35 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,99 - 2,92 (m, 1 H), 2,76 - 2,65 (m, 2 H), 2,57 - 2,54 (m, 1 H), 2,35 - 2,23 (m, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 2,00 - 1,88 (m, 1 H), 1,80 - 1,54 (m, 2 H).

40 Ejemplo 70

1-(3,4-Diclorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

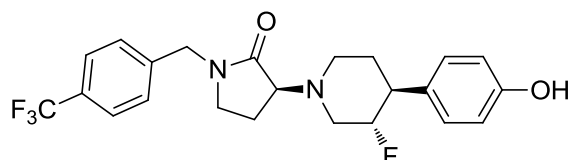


45

El compuesto del título de ejemplo 70 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 70: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,20 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 0,8, 8,4, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 1,2, 8, 1H), 7,08 (d, J = 8,4, 2H), 6,90 (dd, J = 2, 6,4, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 71

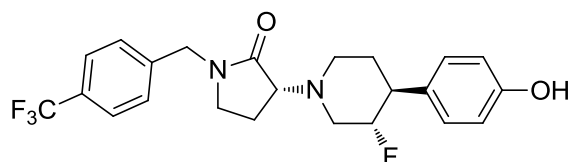
(S)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-ona.



y

Ejemplo 72

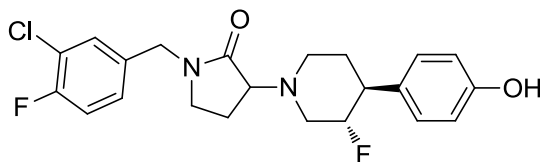
(R)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona.



Una mezcla diastereomérica de 3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general A) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 71 y 72. Datos para el Ejemplo 71: SFC (Método 105) RT = 2,31 min. LC/MS (Método O): RT = 2,233 min, (M+H) $^+$ = 437,2; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,68 (d, J = 8,16 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,03 Hz, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 6,70 - 6,78 (m, 2 H) 4,50 - 4,70 (m, 3 H) 3,76 (t, J = 8,88 Hz, 1 H) 3,12 - 3,18 (m, 1 H) 2,99 - 3,07 (m, 1 H) 2,68 (td, J = 9,91, 4,77 Hz, 1 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 2,42 - 2,50 (m, 1 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 2,04 - 2,16 (m, 1 H) 1,80 - 1,88 (m, 1 H). Datos para el Ejemplo 72: SFC (Método 105) RT = 3,31 min. LC/MS (Método O): RT = 2,208 min, (M+H) $^+$ = 437,2; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,68 (d, J = 8,09 Hz, 3 H) 7,48 (d, J = 8,03 Hz, 3 H) 7,09 - 7,14 (m, 4 H) 6,71 - 6,79 (m, 2 H) 4,51 - 4,71 (m, 3 H) 3,74 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 3,41 - 3,47 (m, 1 H) 2,74 - 2,83 (m, 0 H) 2,65 - 2,73 (m, 1 H) 2,51 - 2,62 (m, 1 H) 2,44 (td, J = 9,99, 4,80 Hz, 1 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H).

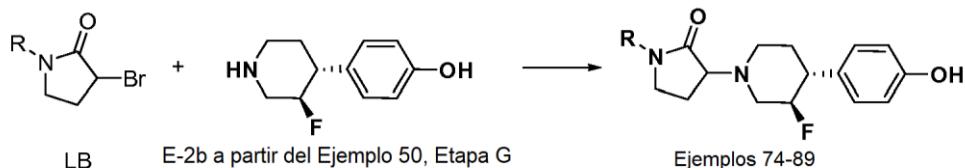
Ejemplo 73

1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo 73 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 73: LC/MS RT = 1,674 min, (M+H) $^+$ = 421,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,20 (s, 1 H), 7,48 - 7,36 (m, 2 H), 7,29 - 7,21 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,73 - 6,67 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 4,0 Hz, 3 H), 3,64 - 3,53 (m, 1 H), 3,44 - 3,35 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,99 - 2,91 (m, 1 H), 2,76 - 2,63 (m, 2 H), 2,36 - 2,22 (m, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 2,00 - 1,85 (m, 1 H), 1,79 - 1,52 (m, 2 H).

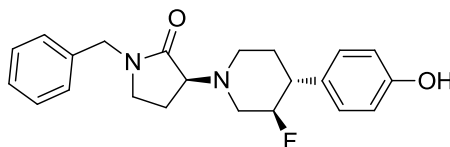
Procedimiento general B: Usado para la preparación de los Ejemplos 74-89.



- 5 A un vial de microondas con 4-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (23 mg, 0,12 mmol, **E-2b** del Ejemplo 50, Etapa **G**) y el correspondiente bromuro de lactama (0,21 mmol, compuesto **LB**) se añadió DMF (1 ml) y trietilamina (0,08 ml, 0,59 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron usando el método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos son una mezcla de diastereómeros. En algunos casos,
- 10 los diastereómeros luego se separaron en los componentes homoquirales individuales en las condiciones informadas en los ejemplos específicos.

Ejemplo 74

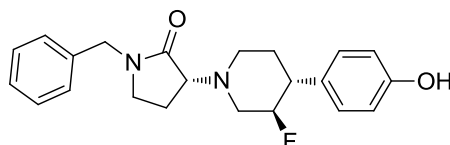
- 15 *(S)*-1-Bencil-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



y

- 20 Ejemplo 75

(R)-1-Bencil-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

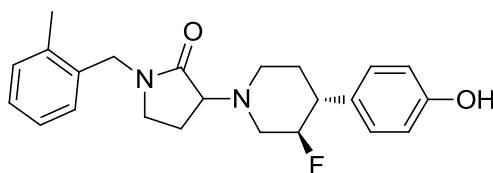


25

- Una mezcla diastereomérica de 1-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **B**) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 74 y 75. Datos para el Ejemplo 74: SFC (Método 105) RT = 3,59 min. LC/MS (Método O): RT = 2,099 min, (M+H)⁺ = 369,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,26 - 7,40 (m, 5 H) 7,08 - 7,13 (m, 2 H) 6,71 - 6,79 (m, 2 H) 4,40 - 4,71 (m, 3 H) 3,68 - 3,75 (m, 1 H) 3,38 - 3,45 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 2,74 - 2,81 (m, 1 H) 2,64 - 2,72 (m, 1 H) 2,51 - 2,63 (m, 1 H) 2,43 (td, *J* = 10,01, 4,83 Hz, 1 H) 2,14 - 2,24 (m, 1 H) 2,02 - 2,13 (m, 1 H) 1,75 - 1,87 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 75: SFC (Método 105) RT = 6,2 min. LC/MS (Método O): RT = 2,091 min, (M+H)⁺ = 369,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,25 - 7,39 (m, 5 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 6,70 - 6,84 (m, 2 H) 4,38 - 4,72 (m, 3 H) 3,74 (t, *J* = 8,82 Hz, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 2,94 - 3,05 (m, 2 H) 2,66 (td, *J* = 9,91, 4,77 Hz, 1 H) 2,51 - 2,60 (m, 1 H) 2,40 - 2,49 (m, 1 H) 2,14 - 2,25 (m, 1 H) 1,99 - 2,12 (m, 1 H) 1,79 - 1,89 (m, 2 H).
- 30
- 35

Ejemplo 76

- 40 *3*-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(2-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

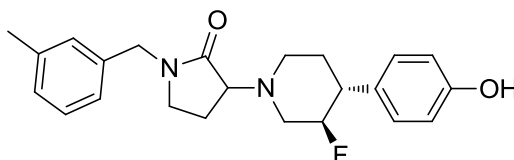


- 45 El compuesto del título de ejemplo 76 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **B**. Datos para el Ejemplo 76: LC/MS RT = 1,588 min, (M+H)⁺ = 383,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1,56 - 1,78 (m, 2 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,08 (s, 1 H) 2,23 - 2,35 (m, 5 H) 2,64 - 2,79 (m, 2 H) 3,04 - 3,18 (m, 3 H) 3,36 - 3,44 (m, 1 H) 3,60 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H) 4,27 - 4,34 (m, 1 H) 4,43 - 4,65 (m, 2 H) 6,66 - 6,73 (m, 2 H) 7,06 - 7,22 (m, 6 H) 9,20 (s, 1 H).

5 Ejemplo 77

3-((3R,4R)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



10

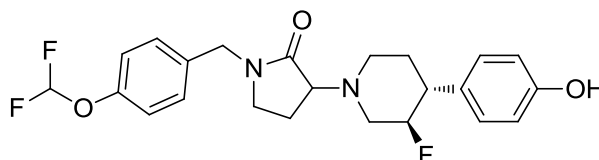
El compuesto del título de ejemplo 77 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **B**. Datos para el Ejemplo 77: LC/MS RT = 1,600 min, (M+H)⁺ = 383,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 - 1,76 (m, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 2,08 (s, 1 H) 2,29 (s, 2 H) 2,65 - 2,76 (m, 1 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 3,57 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H) 4,25 - 4,41 (m, 2 H) 4,44 - 4,69 (m, 1 H) 6,66 - 6,74 (m, 2 H) 6,98 - 7,04 (m, 2 H) 7,09 (d, $J = 8,53$ Hz, 3 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 9,21 (s, 1 H).

15

Ejemplo 78

1-(4-(Difluorometoxi)bencil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

20



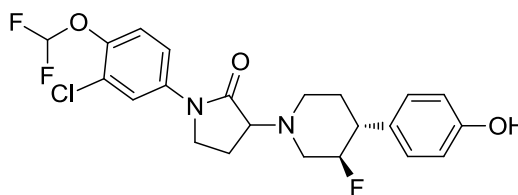
El compuesto del título de ejemplo 78 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **B**. Datos para el Ejemplo 78: LC/MS RT = 1,565 min, (M+H)⁺ = 435,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 2,04 - 2,14 (m, 1 H) 2,20 - 2,35 (m, 1 H) 2,63 - 2,78 (m, 1 H) 3,06 - 3,24 (m, 2 H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 4,37 (d, $J = 12,55$ Hz, 2 H) 4,46 - 4,66 (m, 1 H) 6,70 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H).

25

Ejemplo 79

1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

30

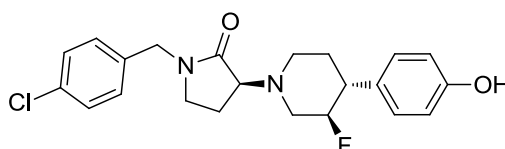


El compuesto del título de ejemplo 79 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **B**. Datos para el Ejemplo 79: LC/MS RT = 1,762 min, (M+H)⁺ = 455,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 - 1,80 (m, 2 H) 2,01 - 2,14 (m, 1 H) 2,20 - 2,27 (m, 1 H) 2,30 - 2,41 (m, 1 H) 2,72 - 2,80 (m, 1 H) 3,17 (s, 1 H) 3,69 - 3,84 (m, 3 H) 4,41 - 4,69 (m, 1 H) 6,62 - 6,75 (m, 2 H) 6,98 - 7,27 (m, 4 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,64 (d, $J = 3,51$ Hz, 1 H) 8,03 (t, $J = 2,51$ Hz, 1 H) 9,13 - 9,30 (m, 1 H).

40

Ejemplo 80

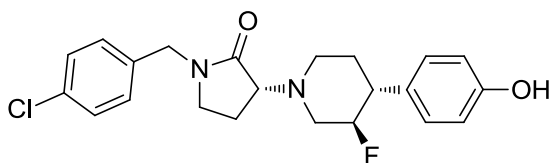
(S)-1-(4-Clorobencil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



45

y

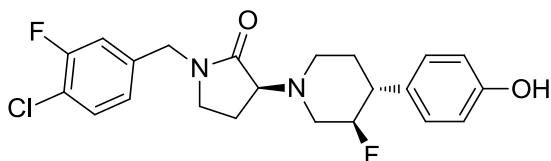
Ejemplo 81

5 *(R)*-1-(4-Clorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

10 Una mezcla diastereomérica de 1-(4-clorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **B**) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 80 y 81. Datos para el Ejemplo 80: SFC (Método 105) RT = 4,58 min. LC/MS (Método O): RT = 2,216 min, (M+H)⁺ = 403,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,76 - 1,89 (m, 2 H) 2,06 - 2,27 (m, 3 H) 2,40 - 2,55 (m, 2 H) 2,65 - 2,70 (m, 1 H) 2,77 (d, J = 10,54 Hz, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 3,62 (s, 1 H) 3,72 (t, J = 8,78 Hz, 2 H) 4,36 - 4,60 (m, 4 H) 6,74 - 6,78 (m, 2 H) 7,11 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H). Datos

15 para el Ejemplo 81: SFC (Método 105) RT = 9,5 min. LC/MS (Método O): RT = 2,233 min, (M+H)⁺ = 403,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,84 (d, J = 3,51 Hz, 2 H) 2,45 (dd, J = 14,81, 11,29 Hz, 1 H) 2,68 (dd, J = 10,04, 4,52 Hz, 1 H) 2,97 - 3,06 (m, 2 H) 3,10 - 3,16 (m, 2 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,62 (s, 1 H) 4,49 (d, J = 19,58 Hz, 3 H) 4,66 (dd, J = 10,04, 5,02 Hz, 2 H) 6,72 - 6,79 (m, 2 H) 7,12 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,35 - 7,40 (m, 2 H).

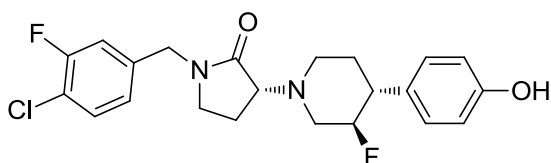
20 Ejemplo 82

(S)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

25

y

Ejemplo 83

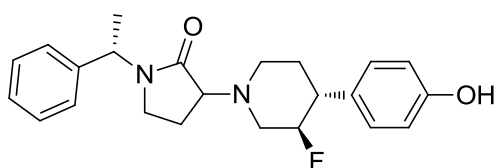
30 *(R)*-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

35 Una mezcla diastereomérica de 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **B**) se separó por SFC (método 106) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 82 y 83. Datos para el Ejemplo 82: SFC (Método 106) RT = 3,9 min. LC/MS (Método O): RT = 2,081 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 6,72 - 6,81 (m, 2 H) 4,42 - 4,71 (m, 4 H) 3,69 - 3,75 (m, 1 H) 3,40 - 3,47 (m, 1 H) 3,25 - 3,31 (m, 1 H) 2,74 - 2,80 (m, 1 H) 2,64 - 2,72 (m, 1 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 2,04 - 2,16 (m, 1 H) 1,77 - 1,87 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 83: SFC (Método 106) RT = 7,05 min. LC/MS (Método O): RT =

40 2,210 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 2 H) 6,73 - 6,78 (m, 2 H) 4,43 - 4,70 (m, 3 H) 3,71 - 3,78 (m, 1 H) 3,25 - 3,31 (m, 1 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 1 H) 2,62 - 2,71 (m, 1 H) 2,52 - 2,61 (m, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 2,03 - 2,15 (m, 1 H) 1,79 - 1,90 (m, 2 H).

45 Ejemplo 84

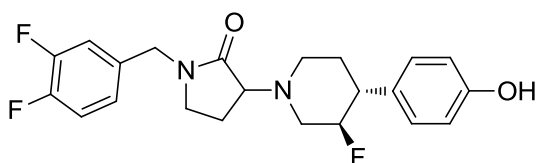
3-((3R,4R)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo 84 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 84: LC/MS RT = 1,574 min, (M+H)⁺ = 383,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (d, *J* = 7,53 Hz, 3 H) 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 2,00 - 2,13 (m, 1 H) 2,23 - 2,31 (m, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 2,81 (dt, *J* = 9,66, 7,72 Hz, 1 H) 2,95 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H) 3,12 - 3,19 (m, 1 H) 3,51 (t, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 4,42 - 4,62 (m, 1 H) 5,26 - 5,32 (m, 1 H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 7,07 - 7,11 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 3 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 85

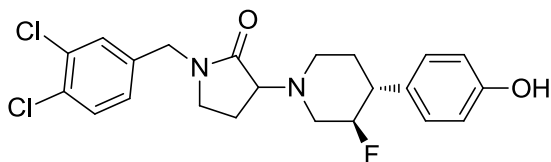
1-(3,4-Difluorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo 85 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 85: LC/MS RT = 1,540 min, (M+H)⁺ = 405,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,78 (m, 2 H) 1,86 - 2,01 (m, 1 H) 2,08 (s, 1 H) 2,22 - 2,35 (m, 1 H) 2,71 (br. s., 2 H) 3,09 - 3,24 (m, 3 H) 3,54 - 3,64 (m, 1 H) 4,37 (d, *J* = 4,02 Hz, 2 H) 4,43 - 4,69 (m, 1 H) 6,70 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J* = 8,53 Hz, 3 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H).

Ejemplo 86

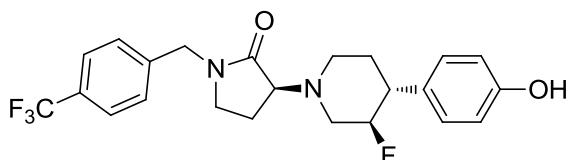
1-(3,4-Diclorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo 86 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 86: LC/MS RT = 1,768 min, (M+H)⁺ = 437,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,76 (m, 2 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 2 H) 3,07 - 3,25 (m, 3 H) 3,37 (s, 1 H) 3,59 (d, *J* = 6,53 Hz, 1 H) 4,39 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H) 4,43 (s, 1 H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 7,09 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,50 (t, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J* = 8,03, 1,00 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H).

Ejemplo 87

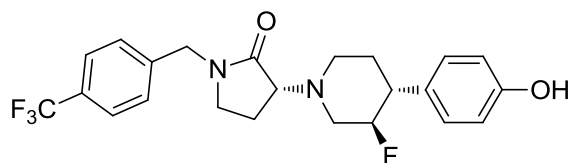
(*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona.



y

Ejemplo 88

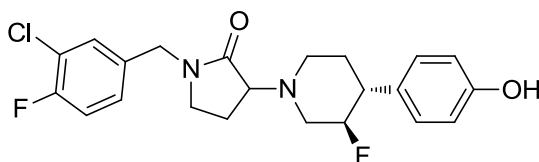
(*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona.



Una mezcla diastereomérica de 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general **B**) se separó por SFC (método 106) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 87 y 88. Datos para el Ejemplo 87: SFC (Método 106) RT = 2,09 min. LC/MS (Método O): RT = 2,14 min, (M+H)⁺ = 437,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,15 - 7,09 (m, 2 H), 6,80 - 6,72 (m, 2 H), 4,71 - 4,51 (m, 3 H), 3,74 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,48 - 3,41 (m, 1 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 2,83 - 2,75 (m, 1 H), 2,73 - 2,65 (m, 1 H), 2,62 - 2,52 (m, 1 H), 2,45 (dt, *J* = 4,5, 10,0 Hz, 1 H), 2,28 - 2,07 (m, 2 H), 1,88 - 1,77 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 88: SFC (Método 106) RT = 3,19 min. LC/MS (Método O): RT = 2,13 min, (M+H)⁺ = 437,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,53 - 7,45 (m, 2 H), 7,16 - 7,08 (m, 2 H), 6,80 - 6,72 (m, 2 H), 4,69 - 4,49 (m, 3 H), 3,81 - 3,72 (m, 1 H), 3,32 - 3,26 (m, 2 H), 3,19 - 3,11 (m, 1 H), 3,09 - 3,00 (m, 1 H), 2,74 - 2,65 (m, 1 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 2,51 - 2,42 (m, 1 H), 2,28 - 2,18 (m, 1 H), 2,16 - 2,04 (m, 1 H), 1,90 - 1,79 (m, 2 H).

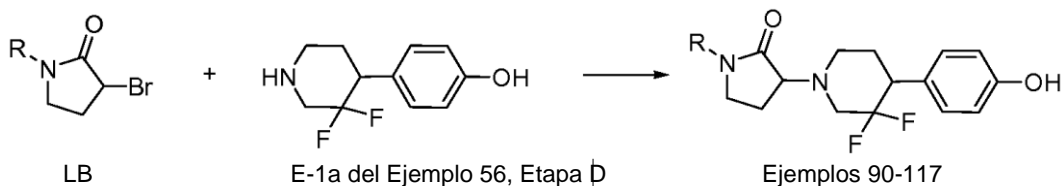
15 Ejemplo 89

1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



20 El compuesto del título de ejemplo 89 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **B**. Datos para el Ejemplo 89: LC/MS RT = 1,645 min, (M+H)⁺ = 421,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 - 1,79 (m, 2 H) 1,86 - 1,99 (m, 2 H) 2,08 (s, 2 H) 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 3,16 (s, 4 H) 3,36 - 3,44 (m, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 1 H) 4,38 (d, *J* = 4,02 Hz, 2 H) 4,44 - 4,68 (m, 1 H) 6,70 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,40 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H).

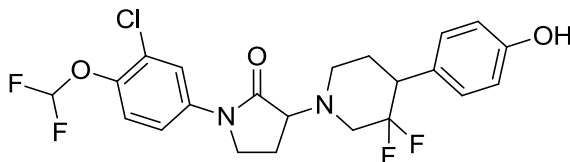
Procedimiento general C: Usado para la preparación de los Ejemplos 90-117.



30 A un vial de microondas con 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol HCl (30 mg, 0,14 mmol, **E-1a** del Ejemplo 56, Etapa **D**) y el bromuro de lactama apropiado (0,28 mmol, compuesto **LB**) se añadió DMF (1 ml) y trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron usando el método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos son una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, los diastereómeros luego se separaron en los componentes homocirales individuales en las condiciones informadas en los ejemplos específicos. Pero la asignación de la estereoquímica de lactama seguido de la actividad biológica no se determinó rigurosamente de modo químico, por ello, se identifican compuestos individuales por el tiempo de retención en SFC. La configuración absoluta del 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol homociral usado no se determinó.

Ejemplo 90

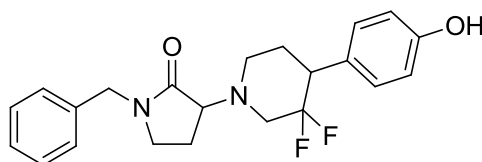
1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo **90** se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **C**. Datos para el Ejemplo 90: LC/MS RT = 1,769 min, (M+H)⁺ = 473,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,31 (s, 1 H), 8,03 (t, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,68 - 7,62 (m, 1 H), 7,44 - 7,07 (m, 4 H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,80 (d, J = 10,0 Hz, 3 H), 3,17 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,06 - 2,85 (m, 2 H), 2,73 - 2,60 (m, 1 H), 2,48 - 2,43 (m, 1 H), 2,35 - 2,22 (m, 1 H), 2,13 - 1,93 (m, 4 H), 1,81 - 1,70 (m, 1 H).

Ejemplo 91 (Pico 1)

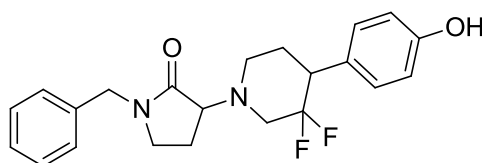
1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



y

Ejemplo 91 (Pico 2)

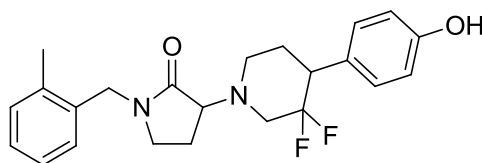
1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **C**. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 91 **P-1** y **P-2** por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y absoluta de no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 91, **P-1**: SFC (Método 105) RT = 5,29 min. LC/MS (Método O): RT = 2,103 min, (M+H)⁺ = 387,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,26 - 7,39 (m, 5 H) 7,15 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 6,73 - 6,77 (m, 2 H) 4,41 - 4,59 (m, 3 H) 3,69 (t, J = 8,85 Hz, 1 H) 3,36 - 3,42 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,06 (d, J = 7,28 Hz, 1 H) 2,84 - 3,01 (m, 3 H) 2,60 - 2,73 (m, 1 H) 1,98 - 2,28 (m, 3 H) 1,82 (ddt, J = 13,18, 4,76, 2,38, 2,38 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 91, **P-2**: SFC (Método 105) RT = 5,18 min. LC/MS (Método O): RT = 2,117 min, (M+H)⁺ = 387,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,26 - 7,39 (m, 5 H) 7,15 (d, J = 8,41 Hz, 2 H) 6,73 - 6,77 (m, 2 H) 4,41 - 4,57 (m, 2 H) 3,72 (t, J = 8,82 Hz, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 3,03 - 3,18 (m, 4 H) 2,86 - 3,00 (m, 1 H) 2,53 (t, J = 11,39 Hz, 1 H) 1,99 - 2,30 (m, 3 H) 1,80 - 1,88 (m, 1 H).

Ejemplo 92

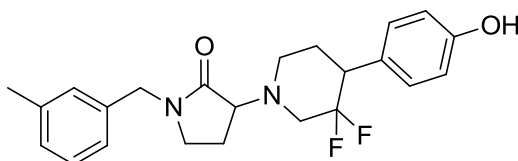
3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(2-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo 92 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **C**. Datos para el Ejemplo 92: LC/MS RT = 1,609 min, (M+H)⁺ = 401,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,07 (m, 6 H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,48 - 4,42 (m, 1 H), 4,35 - 4,28 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,19 - 3,04 (m, 4 H), 3,02 - 2,78 (m, 2 H), 2,69 - 2,54 (m, 1 H), 2,45 - 2,32 (m, 1 H), 2,25 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 2,18 - 2,07 (m, 1 H), 1,94 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 1,80 - 1,69 (m, 1 H).

Ejemplo 93

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



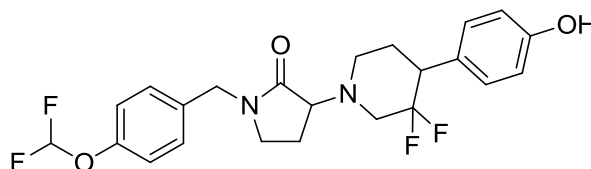
5

El compuesto del título de ejemplo 93 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 93: LC/MS RT = 1,622 min, (M+H)⁺ = 401,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,30 (s, 1 H), 7,27 - 7,20 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 3 H), 7,06 - 6,99 (m, 2 H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,40 - 4,28 (m, 2 H), 4,11 - 4,05 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,39 - 3,34 (m, 1 H), 3,23 - 2,77 (m, 6 H), 2,69 - 2,54 (m, 1 H), 2,45 - 2,32 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,19 - 2,08 (m, 1 H), 2,04 - 1,85 (m, 2 H), 1,79 - 1,69 (m, 1 H).

10

Ejemplo 94

15 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(difluorometoxi)bencil)-pirrolidin-2-ona.

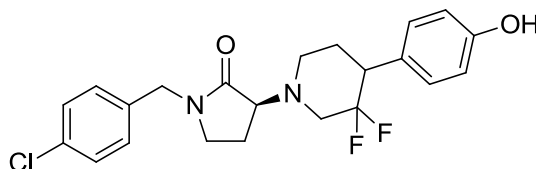


20

El compuesto del título de ejemplo 94 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 94: LC/MS RT = 1,595 min, (M+H)⁺ = 453,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,30 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,42 - 7,02 (m, 8 H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,43 - 4,32 (m, 2 H), 3,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,40 - 3,33 (m, 1 H), 3,24 - 3,04 (m, 3 H), 3,02 - 2,76 (m, 2 H), 2,69 - 2,54 (m, 1 H), 2,43 - 2,31 (m, 1 H), 2,20 - 2,07 (m, 1 H), 2,03 - 1,85 (m, 1 H), 1,79 - 1,69 (m, 1 H).

25 Ejemplo 95 (Pico 1)

(3S)-1-(4-Clorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

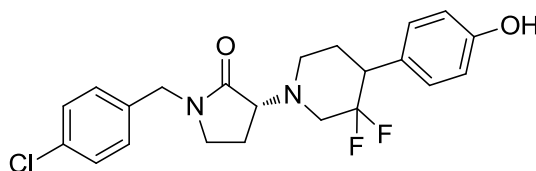


30

y

Ejemplo 95 (Pico 2)

35 (3R)-1-(4-Clorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



40

1-(4-Clorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 95 **P-1** y **P-2** por SFC (método 105). Las configuraciones estereoquímicas no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2**. Datos para el Ejemplo 95, **P-1**: SFC (Método 105) RT = 5,29 min. LC/MS (Método O): RT = 2,062 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,41 - 7,35 (m, 2 H), 7,32 - 7,26 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,79 - 6,73 (m, 2 H), 4,55 - 4,40 (m, 2 H), 3,69 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,43 - 3,37 (m, 1 H), 3,31 - 3,24 (m, 2 H), 3,01 - 2,84 (m, 3 H), 2,73 - 2,58 (m, 1 H), 2,28 - 2,01 (m, 3 H), 1,83 (ddd, J

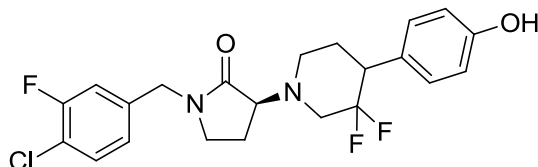
45

= 2,0, 1H). Datos para el Ejemplo 95, **P-2**: SFC (Método 105) RT = 8,79 min. LC/MS (Método O): RT = 2,059 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,40 - 7,34 (m, 2 H), 7,32 - 7,26 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,78 - 6,73 (m, 2 H), 4,55 - 4,39 (m, 2 H), 3,72 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,62 (s, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 2 H), 3,20 - 3,07 (m, 3 H), 2,98 - 2,86 (m, 1 H), 2,53 (s, 1 H), 2,30 - 2,02 (m, 3 H), 1,86 (br. s., 1 H).

5

Ejemplo 96 (Pico 1)

(3S)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



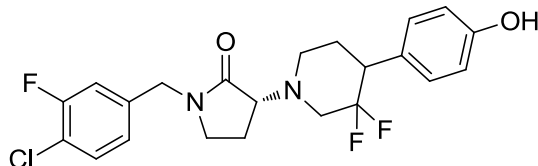
10

y

Ejemplo 96 (Pico 2)

15

(3R)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



20 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 96 **P-1** y **P-2** por SFC (método 105). Las configuraciones estereoquímicas no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2**. Datos para el Ejemplo 96, **P-1**: SFC (Método 105) RT = 5,13 min. LC/MS (Método O): RT = 2,214 min, (M+H)⁺ = 439,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,47 - 1,51 (m, 1 H) 1,84 (d, J = 13,05 Hz, 1 H) 2,05 - 2,31 (m, 3 H) 2,54 - 2,66 (m, 1 H) 2,83 - 3,02 (m, 3 H) 3,29 - 3,32 (m, 1 H) 3,39 - 3,56 (m, 2 H) 3,65 - 3,74 (m, 1 H) 4,41 - 4,55 (m, 2 H) 6,71 - 6,78 (m, 2 H) 7,07 - 7,35 (m, 4 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H). Datos para el Ejemplo 96, **P-2**: SFC (Método 105) RT = 7,15 min. LC/MS (Método O): RT = 2,211 min, (M+H)⁺ = 439,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,81 - 1,92 (m, 1 H) 2,01 - 2,30 (m, 3 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 3,03 - 3,11 (m, 1 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 3,24 - 3,32 (m, 1 H) 3,72 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,42 - 4,56 (m, 2 H) 6,72 - 6,79 (m, 2 H) 7,09 - 7,23 (m, 4 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H).

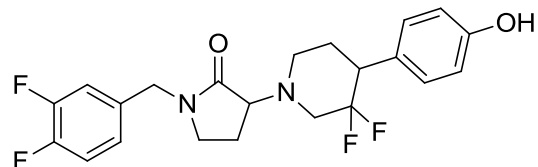
25

30

Ejemplo 97

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-ona.

35



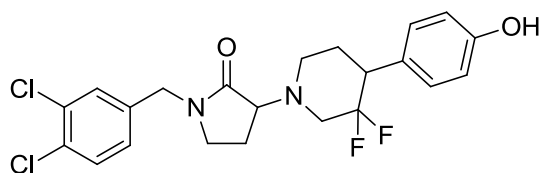
El compuesto del título de ejemplo 97 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 97: LC/MS RT = 1,569 min, (M+H)⁺ = 423,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,30 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,37 (m, 1 H), 7,33 - 7,25 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 3 H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,65 - 3,57 (m, 1 H), 3,43 - 3,35 (m, 1 H), 3,27 - 3,04 (m, 4 H), 3,03 - 2,76 (m, 2 H), 2,63 - 2,58 (m, 1 H), 2,44 - 2,32 (m, 1 H), 2,21 - 2,07 (m, 1 H), 2,04 - 1,87 (m, 2 H), 1,79 - 1,69 (m, 1 H).

40

Ejemplo 98

45

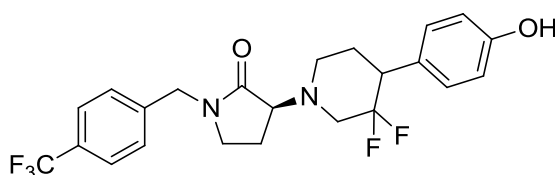
1-(3,4-Diclorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



5 El compuesto del título de ejemplo 98 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **C**. Datos para el Ejemplo 98: LC/MS RT = 1,843 min, (M+H)⁺ = 454,9; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,33 - 9,28 (m, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,11 - 4,05 (m, 1 H), 3,65 - 3,57 (m, 1 H), 3,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 4 H), 3,03 - 2,76 (m, 2 H), 2,42 - 2,31 (m, 1 H), 2,21 - 2,07 (m, 1 H), 1,90 (s, 2 H), 1,79 - 1,69 (m, 1 H).

10 Ejemplo 99 (Pico 1)

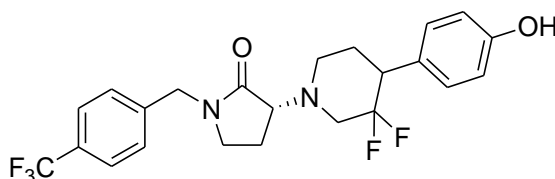
(3S)-3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-pirrolidin-2-ona.



15 y

Ejemplo 99 (Pico 2)

20 (3S)-3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-pirrolidin-2-ona.

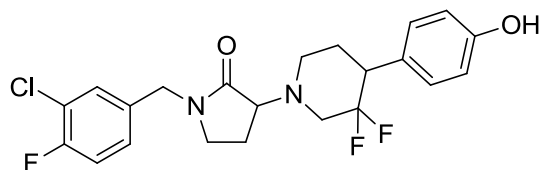


25 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **C**. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 99 **P-1** y **P-2** por SFC usando el método 100. Las configuraciones relativa y absoluta de no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 99, **P-1**: SFC (Método 105) RT = 2,8 min. LC/MS (Método O): RT = 2,156 min, (M+H)⁺ = 455,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,80 - 1,86 (m, 1 H) 2,02 - 2,32 (m, 3 H) 2,61 - 2,74 (m, 1 H) 2,84 - 3,06 (m, 3 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,38 - 3,46 (m, 1 H) 3,71 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 4,50 - 4,64 (m, 2 H) 6,71 - 6,79 (m, 2 H) 7,15 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,49 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H) 7,68 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H). Datos para el Ejemplo 99, **P-2**: SFC (Método 105) RT = 3,36 min. LC/MS (Método O): RT = 2,152 min, (M+H)⁺ = 455,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,27 - 1,37 (m, 1 H) 2,02 - 2,30 (m, 3 H) 2,54 (t, *J* = 11,04 Hz, 1 H) 3,07 - 3,20 (m, 4 H) 3,24 - 3,30 (m, 2 H) 3,35 - 3,56 (m, 1 H) 3,74 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 4,55 - 4,60 (m, 2 H) 6,72 - 6,79 (m, 2 H) 7,15 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,49 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H) 7,68 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H).

35

Ejemplo 100

1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



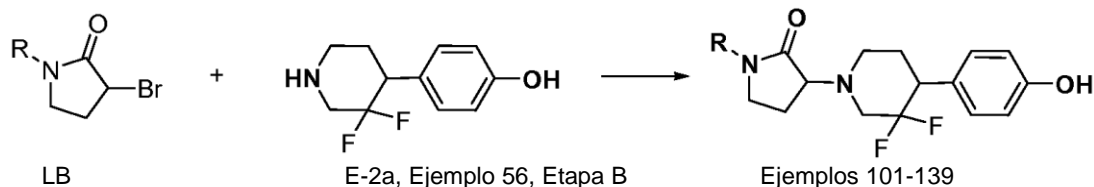
40

El compuesto del título de ejemplo 100 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **C**. Datos para el Ejemplo 100: LC/MS RT = 1,726 min, (M+H)⁺ = 439,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,47 - 7,42 (m, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 7,18 - 7,12 (m, 2 H), 6,79 - 6,72 (m, 2 H), 4,52 - 4,41 (m, 2 H), 3,75 - 3,66

(m, 1 H), 3,30 - 3,26 (m, 1 H), 3,20 - 3,08 (m, 2 H), 3,01 - 2,83 (m, 2 H), 2,71 - 2,49 (m, 1 H), 2,33 - 2,07 (m, 3 H), 1,89 - 1,79 (m, 1 H).

Procedimiento general D. Usado para la preparación de los Ejemplos 101-139.

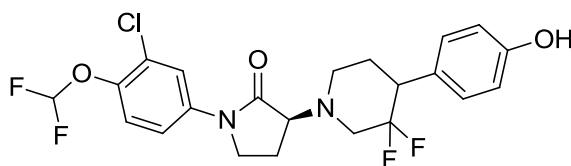
5



10 A un vial de microondas con 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (25 mg, 0,12 mmol, **E-2a**, Ejemplo 56, etapa **B**) y el bromuro de lactama apropiado (0,29 mmol, **LB**) se añadió DMF (1 ml) y trietilamina (0,08 ml, 0,6 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron usando el método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos son una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, los diastereómeros luego se separaron en los componentes homocirales individuales en las condiciones informadas en los ejemplos específicos. La asignación de la estereoquímica de lactama se podría inferir por actividad biológica, pero no se determinó de forma no ambigua. Los compuestos individuales se identifican por el tiempo de retención durante la SFC. La configuración absoluta del 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol homocirale usado no se determinó.

20 Ejemplo 101 (Pico 1)

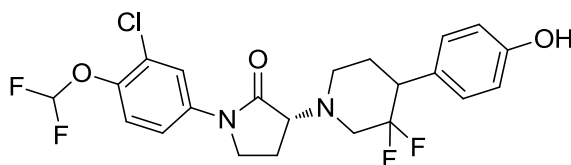
(3S)-1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



25 y

Ejemplo 101 (Pico 2)

30 (3R)-1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

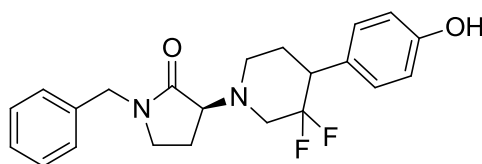


35 1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 101 **P-1** y **P-2** por SFC usando el método 106. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron de forma no ambigua y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 101, **P-1**: SFC (Método 106) RT = 2,79 min; LC/MS (Método O): RT = 2,208 min, (M+H)⁺ = 473,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,89 (br. s., 1 H) 2,15 - 2,25 (m, 2 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 2,58 - 2,66 (m, 2 H) 3,09 - 3,29 (m, 4 H) 3,74 - 3,92 (m, 3 H) 6,65 - 7,04 (m, 3 H) 7,16 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 8,00 (d, J = 2,51 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 101, **P-2**: SFC (Método 106) RT = 3,36 min; LC/MS (Método O): RT = 2,210 min, (M+H)⁺ = 473,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,85 (d, J = 13,05 Hz, 1 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 2,68 - 2,82 (m, 2 H) 2,87 - 3,10 (m, 4 H) 3,48 - 3,53 (m, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 3 H) 6,61 - 6,91 (m, 3 H) 7,16 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 9,04, 2,51 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 3,01 Hz, 1 H).

45

Ejemplo 102 (Pico 1)

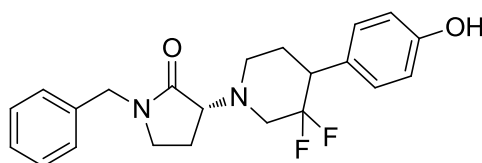
(3S)-1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



y

5 Ejemplo 102 (Pico 2)

(3R)-1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



10

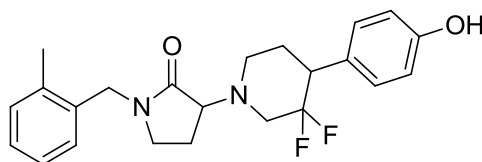
1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 102 **P-1** y **P-2** por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y absoluta de no se determinaron de forma no ambigua y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 102, **P-1**: SFC (Método 105) RT = 2,62 min; LC/MS (Método O): RT = 2,106 min, (M+H)⁺ = 387,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,41 - 7,26 (m, 5 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,79 - 6,72 (m, 2 H), 4,58 - 4,41 (m, 2 H), 3,72 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,30 - 3,23 (m, 2 H), 3,19 - 3,08 (m, 3 H), 3,00 - 2,86 (m, 1 H), 2,54 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 2,30 - 2,01 (m, 3 H), 1,85 (tdd, J = 2,4, 4,6, 13,1 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 102, **P-2**: LC/MS RT = 1,633 min; (M+H)⁺ = 401,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,33 - 9,28 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 6 H), 6,75 - 6,67 (m, 2 H), 4,50 - 4,41 (m, 1 H), 4,35 - 4,25 (m, 1 H), 3,69 - 3,53 (m, 1 H), 3,22 - 3,02 (m, 3 H), 2,94 - 2,80 (m, 1 H), 2,46 - 2,32 (m, 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,17 - 2,06 (m, 1 H), 1,99 - 1,65 (m, 3 H).

15

20

Ejemplo 103

25 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(2-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

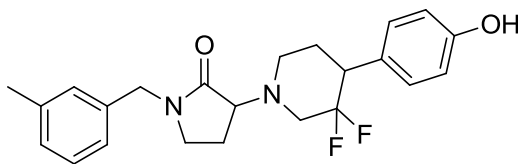


30

El compuesto del título de ejemplo 100 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. Datos para el Ejemplo 103: LC/MS RT = 1,633 min; (M+H)⁺ = 401,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,33 - 9,28 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 6 H), 6,75 - 6,67 (m, 2 H), 4,50 - 4,41 (m, 1 H), 4,35 - 4,25 (m, 1 H), 3,69 - 3,53 (m, 1 H), 3,22 - 3,02 (m, 3 H), 2,94 - 2,80 (m, 1 H), 2,46 - 2,32 (m, 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,17 - 2,06 (m, 1 H), 1,99 - 1,65 (m, 3 H).

35 Ejemplo 104

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



40

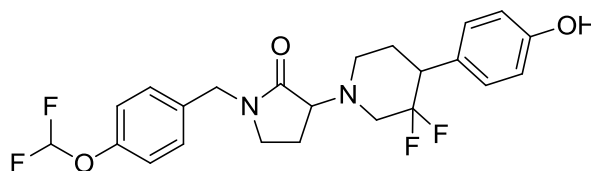
El compuesto del título de ejemplo 104 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. Datos para el Ejemplo 104: LC/MS RT = 1,647 min; (M+H)⁺ = 401,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,31 (s, 1 H), 7,27 - 7,19 (m, 1 H), 7,12 - 6,99 (m, 5 H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,42 - 4,24 (m, 2 H), 3,60 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,22 - 3,03 (m, 3 H), 2,92 - 2,56 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,13 (br. s., 1 H), 1,93 (br. s., 2 H), 1,79 - 1,68 (m, 1 H).

45

Ejemplo 105

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(difluorometoxi)bencil)-pirrolidin-2-

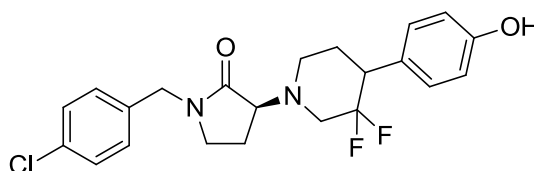
5 ona.



10 El compuesto del título de ejemplo 105 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. Datos para el Ejemplo 105: LC/MS RT = 1,622 min; (M+H)⁺ = 453,0 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,31 (s, 1 H), 7,47 - 7,24 (m, 3 H), 7,22 - 7,00 (m, 6 H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,44 - 4,31 (m, 2 H), 3,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,23 - 3,05 (m, 4 H), 3,00 - 2,77 (m, 2 H), 2,44 - 2,31 (m, 1 H), 2,17 - 2,06 (m, 1 H), 1,94 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 1,79 - 1,69 (m, 1 H).

15 Ejemplo 106 (Pico 1)

(3S)-1-(4-Clorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

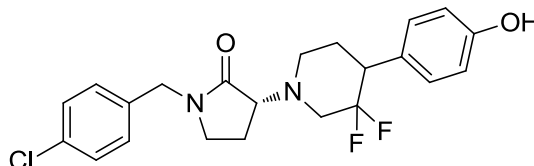


20

y
Ejemplo 106 (Pico 2)

(3R)-1-(4-Clorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

25

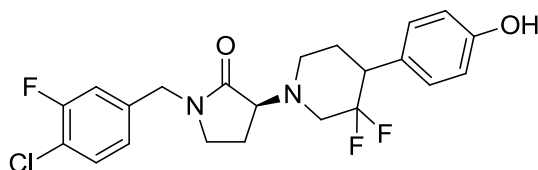


30

1-(4-Clorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 106 **P-1** y **P-2** por SFC usando el método 106. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 106, **P-1**: SFC (Método 106) RT = 3,14 min; LC/MS (Método O): RT = 2,127 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 6,73 - 6,78 (m, 2 H) 4,40 - 4,54 (m, 2 H) 3,69 - 3,75 (m, 1 H) 3,61 - 3,62 (m, 0 H) 3,45 - 3,50 (m, 1 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 3,09 - 3,20 (m, 3 H) 2,86 - 3,05 (m, 1 H) 2,49 - 2,58 (m, 1 H) 2,00 - 2,31 (m, 3 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H). Datos para el Ejemplo 106, **P-2**: SFC (Método 106) RT = 4,29 min; LC/MS (Método O): RT = 2,128 min, (M+H)⁺ = 421,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 6,73 - 6,78 (m, 2 H) 4,48 (q, J = 14,87 Hz, 2 H) 3,69 (t, J = 8,85 Hz, 1 H) 3,62 (s, 1 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 3,06 (q, J = 7,26 Hz, 1 H) 2,84 - 3,01 (m, 2 H) 2,60 - 2,73 (m, 1 H) 1,98 - 2,31 (m, 3 H) 1,79 - 1,89 (m, 1 H).

40

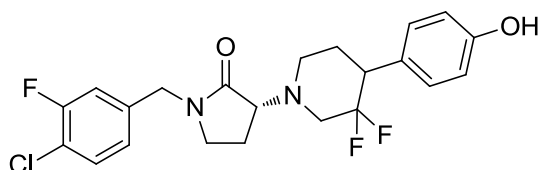
Ejemplo 107 (Pico 1)

(3S)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

5

y

Ejemplo 107 (Pico 2)

(3R)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

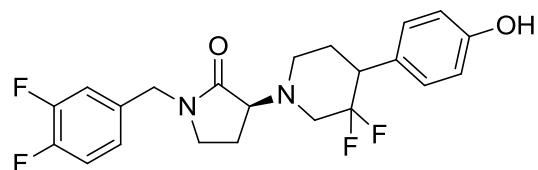
10

15 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 107 **P-1** y **P-2** por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 107, **P-1**: SFC (Método 105) RT = 2,85 min; LC/MS (Método O): RT = 2,093 min, (M+H)⁺ = 439,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,85 (ddt, J = 13,18, 4,64, 2,38, 2,38 Hz, 1 H) 2,03 - 2,31 (m, 3 H) 2,53 (t, J = 11,29 Hz, 1 H) 3,05 - 3,12 (m, 1 H) 3,13 - 3,18 (m, 2 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,72 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 2 H) 6,73 - 6,79 (m, 2 H) 7,08 - 7,23 (m, 4 H) 7,48 (t, J = 8,03 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 107, **P-2**: SFC (Método 105) RT = 3,99 min; LC/MS (Método Q): RT = 1,648 min, (M+H)⁺ = 439,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1,85 (ddt, J = 13,18, 4,64, 2,38, 2,38 Hz, 1 H) 2,03 - 2,31 (m, 3 H) 2,53 (t, J = 11,29 Hz, 1 H) 3,05 - 3,12 (m, 1 H) 3,13 - 3,18 (m, 2 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,72 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 2 H) 6,73 - 6,79 (m, 2 H) 7,08 - 7,23 (m, 4 H) 7,48 (t, J = 8,03 Hz, 1 H).

20

25

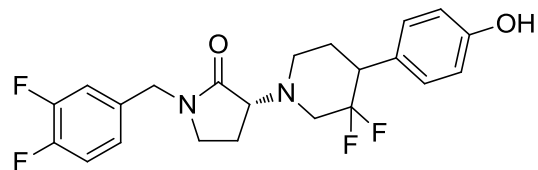
Ejemplo 108 (Pico 1)

(3S)-3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)-pirrolidin-2-ona.

y

35

Ejemplo 108 (Pico 2)

(3R)-3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)-pirrolidin-2-ona.

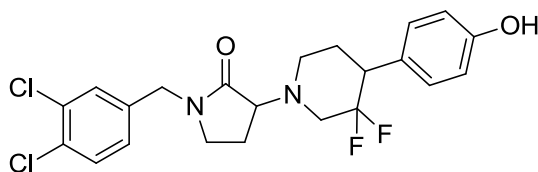
40

45 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 108 **P-1** y **P-2** por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron y se denominan arbitrariamente **P-1** y **P-2** basándose en el orden de elución durante la

purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 108, **P-1**: SFC (Método 105) RT = 2,27 min; LC/MS (Método O): RT = 2,149 min, (M+H)⁺ = 423,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,32 - 7,19 (m, 2 H), 7,18 - 7,08 (m, 3 H), 6,79 - 6,72 (m, 2 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 3,72 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 2 H), 3,20 - 3,05 (m, 3 H), 3,00 - 2,85 (m, 1 H), 2,53 (t, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,30 - 2,02 (m, 3 H), 1,85 (tdd, J = 2,4, 4,6, 13,2 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 108, **P-2**: SFC (Método 105) RT = 2,85 min; LC/MS (Método O): RT = 2,182 min, (M+H)⁺ = 423,2; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,34 - 7,07 (m, 5 H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,53 - 4,39 (m, 2 H), 3,69 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,46 - 3,38 (m, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 2 H), 3,02 - 2,83 (m, 3 H), 2,73 - 2,59 (m, 1 H), 2,29 - 2,03 (m, 3 H), 1,88 - 1,79 (m, 1 H).

10 Ejemplo 109

1-(3,4-Diclorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

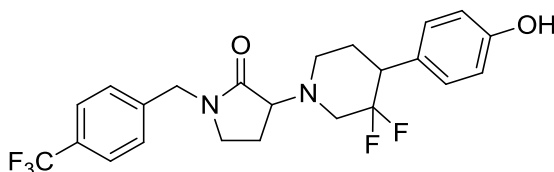


15 El compuesto del título de ejemplo 109 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. Datos para el Ejemplo 109: LC/MS RT = 1,833 min, (M+H)⁺ = 454,9; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,31 (s, 1 H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,09 (q, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,23 - 3,13 (m, 4 H), 2,94 - 2,83 (m, 1 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H), 2,21 - 2,09 (m, 2 H), 2,01 - 1,70 (m, 3 H).

Ejemplo 110

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona.

25

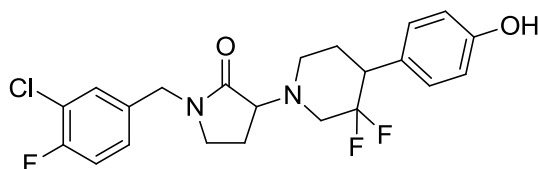


30 El compuesto del título de ejemplo 110 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. Datos para el Ejemplo 110: LC/MS RT = 1,789 min, (M+H)⁺ = 455,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,79 - 6,73 (m, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,77 - 3,68 (m, 1 H), 3,46 - 3,40 (m, 1 H), 3,30 - 3,26 (m, 1 H), 3,21 - 3,09 (m, 2 H), 3,02 - 2,86 (m, 2 H), 2,74 - 2,51 (m, 1 H), 2,06 (s, 3 H), 1,90 - 1,80 (m, 1 H).

Ejemplo 111

35

1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

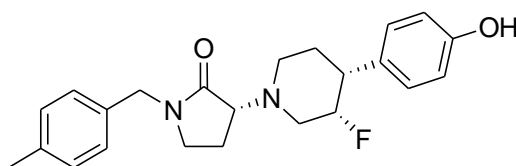


40 El compuesto del título de ejemplo 110 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general **D**. Datos para el Ejemplo 110: LC/MS RT = 1,744 min, (M+H)⁺ = 439,0; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,47 - 7,41 (m, 1 H), 7,28 - 7,24 (m, 2 H), 7,18 - 7,12 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,52 - 4,39 (m, 2 H), 3,70 (q, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,45 - 3,37 (m, 1 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,21 - 3,08 (m, 2 H), 3,01 - 2,85 (m, 2 H), 2,69 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 2,53 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 2,30 - 2,03 (m, 3 H), 1,85 (tdd, J = 2,3, 4,8, 13,2 Hz, 1 H).

45

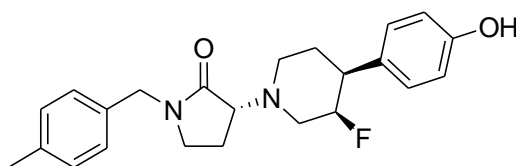
Ejemplo 112 (Pico 1)

(R)-3-((3S,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

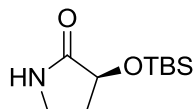


y

5 Ejemplo 112 (Pico 2)

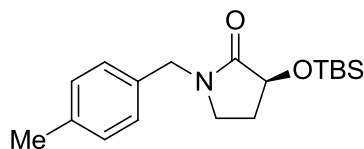
(R)-3-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxiifenil)piperidin-1-yl)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

10

Etapa A. (*S*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona.

15 Una solución agitada de comercial (*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (5 g, 50 mmol) en DCM (198 ml) se trató con DMAP (0,2 g, 1,63 mmol), imidazol (6,73 g, 99 mmol) y TBDMS-Cl (8,94 g, 59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se concentró y el producto crudo de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo. El producto deseado se aisló en forma de un sólido blanco (8,1 g, 76 %). LC/MS

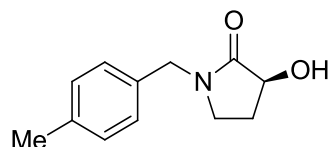
20 (M+H)⁺ = 216,2; ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,40 (br. s., 1H), 4,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,36 (dtd, *J* = 12,7, 7,3, 3,3 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Etapa B. (*S*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

25

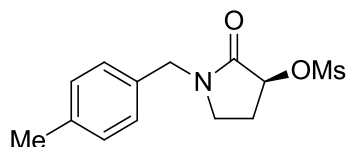
(*S*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (5 g, 23,22 mmol) se disolvió en THF anhidro (46,4 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Hidruro de sodio (1,393 g, 34,8 mmol) se añadió luego en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min antes de la adición gota a gota de 1-(bromometil)-4-metilbenceno (5,37 g, 29 mmol) en THF anhidro (46 ml). La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 5 min, luego el baño de enfriamiento se removió y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó cuidadosamente con agua (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron (MgSO₄). La evaporación del disolvente al vacío dio el producto crudo (9,6 g, aceite) que luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 0 % al 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6,53 g (88 %) del producto deseado. LC/MS (condiciones B) RT = 4,320 min, (M+H)⁺ = 320,3; ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,15 (s, 4H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 1H), 3,10 (dt, *J* = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (dtd, *J* = 12,6, 7,6, 3,1 Hz, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,20 (d, *J* = 10,3 Hz, 6H).

40

Etapa C. (*S*)-3-Hidroxi-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

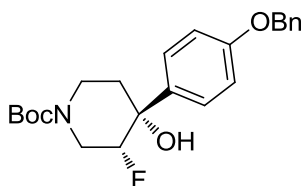
HCl (4 M en 1,4-dioxano, 25,5 ml, 102 mmol) se añadió en una porción a una solución de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (6,53 g, 20,4 mmol) en DCM anhidra (20,44 ml) a temperatura ambiente. Se notó una ligera exotermia. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h y luego se evaporó al vacío. El residuo se usó up en DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (50 ml) y luego la solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró en un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 40 % al 100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3,73 g (89 %) del producto deseado. LC/MS (condiciones B) RT = 2,338 min, (M+H)⁺ = 206,2; ¹H RMN (400 MHz, cloroformo -d) δ 7,26 - 7,02 (m, 4H), 4,43 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,34 - 3,05 (m, 2H), 2,41 (dddd, J = 12,8, 8,4, 6,6, 2,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,93 (dq, J = 12,8, 8,8 Hz, 1H).

Etapla D. Metanosulfonato de (S)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo.



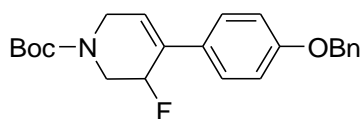
Trietilamina (0,51 ml, 3,6 mmol) se añadió a una solución fría de (S)-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0,5 g, 2,4 mmol) en DCM anhidra (12,2 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 2,6 mmol) luego se añadió gota a gota y la reacción se dejó agitar a 0 °C durante 15 min antes de neutralizar con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco (0,73 g) que luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 0 % al 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 0,63 g (91 %) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

Etapla E. *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución turbia de 4-(4-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 50, etapa C, 2,8 g, 7,7 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y agua (8 ml) se añadió 1,2 eq. de Selectfluor a temperatura ambiente. Tras agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió otros 0,5 eq. de Selectfluor y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. Una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con 3 x 150 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂. Trietilamina (3,20 ml, 23 mmol) se añadió seguido por dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,45 ml, 19,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice) eluyendo con un gradiente de 0 al 100 % de acetato de etilo en hexanos. La primera mancha eluida se aisló para dar *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 5 mmol, 65 % de rendimiento). LC/MS (condiciones CZ-1, M-*t*-butilo + AcCN+H)⁺ = 387,2. (M-*t*-butilo + AcCN)⁺ = 369,25. RT 1,392 min; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo -d) δ 7,55 - 7,31 (m, 7H), 7,09 - 6,90 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,05 - 4,93 (m, 1H), 4,89 (br. s., 1H), 4,31 (br. s., 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,29 (br. s., 1H), 3,25 - 3,04 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,83 (br. s., 1H), 1,55 - 1,45 (m, 9H).

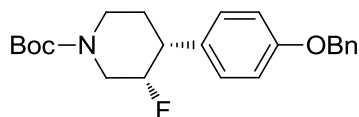
Etapla F. 4-(4-(benciloxi)fenil)-5-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo.



A una solución de *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió 6 ml de TFA gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Otros 8 ml de TFA se añadió. Tras agitación durante 1 h, se añadieron 3 ml más de TFA. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío a temperatura ambiente, luego se añadieron 10 ml de CH₂Cl₂ y Et₃N (4,2 ml, 30 mmol) seguido por bis-(*tert*)butildicarbonato (3,5 ml, 15 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) eluyendo con

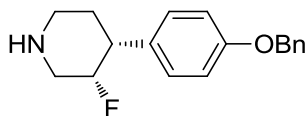
un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-(4-(benciloxi)fenil)-5-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo racémico (1,35 g, 3,5 mmol, 70,7 % de rendimiento), LC/MS (condiciones CZ-1, M-Boc+AcCN+H)⁺ = 325,25. (M-t-butilo + AcCN+H)⁺ = 369,25. RT 1,504 min; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo -d) δ 7,48 - 7,38 (m, 6H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,34 - 6,16 (m, 1H), 5,45 - 5,20 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,61 - 4,37 (m, 2H), 3,81 (br. s., 1H), 3,39 - 3,24 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Etapa G. *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



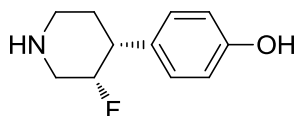
A Pd/C al 10 % (220 mg) bajo nitrógeno se añadió una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-5-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,35 g, 3,5 mmol) en acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante 45 min. El Pd/C se removió por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice) eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos para dar el producto *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,05 g, 2,7 mmol, 77 % de rendimiento). LC/MS (condiciones CZ-1) (M-t-butilo, AcCN+H)⁺ = 371,25. RT = 1,504 min; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo -d) δ 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (ddd, J = 8,9, 2,7, 2,0 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,79 - 4,60 (m, 1H), 4,55 - 4,23 (m, 2H), 3,08 - 2,81 (m, 2H), 2,75 (ddd, J = 36,0, 13,4, 3,1 Hz, 1H), 2,21 (qd, J = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). La estructura de este compuesto se verificó por análisis de rayos X de monocristal.

Etapa H. *cis*-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina.



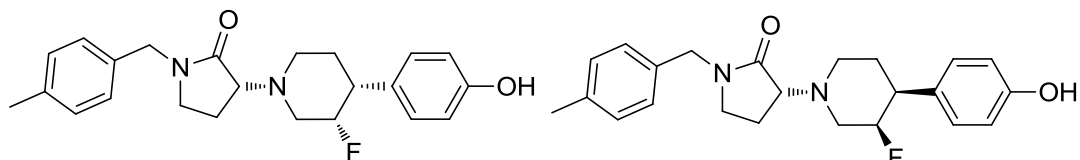
A una solución de *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 1,04 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió gota a gota TFA (1 ml, 13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. Al residuo se añadió 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con 3x60 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para obtener 270 mg de *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0,95 mmol, 91 %). (M+H)⁺ = 286,25. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo -d) δ 7,49 - 7,38 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,70 (d, J = 49,0 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,25 (dt, J = 13,4, 2,0 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,90 - 2,68 (m, 3H), 2,09 (qd, J = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H).

Etapa I. *cis*-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)fenol.



A Pd/C al 10 % (40 mg) bajo nitrógeno se añadió una solución de *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (140 mg, 0,49 mmol) en IPA (4 ml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno usando presión de balón a temperatura ambiente durante 2 h. El Pd/C se removió por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentró para dar *cis*-4-(3-fluoropiperidin-4-il)fenol (90 mg, 0,46 mmol, 94 % de rendimiento). LC/MS (Método J, M+H)⁺ = 196,25, RT = 0,706 min; ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 48,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,15 (dt, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 2,95 - 2,66 (m, 3H), 2,12 (qd, J = 13,0, 4,2 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,4, 3,0 Hz, 1H).

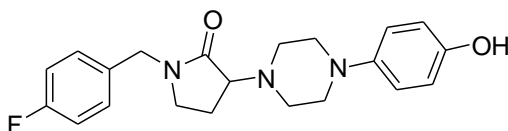
Etapa J. (*R*)-3-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



A una solución de *cis*-4-(3-fluoropiperidin-4-il)fenol (60 mg, 0,31 mmol) en 1,0 ml de CH₃CN y DIPEA (0,2 ml, 1,2 mmol) a 80 °C se añadió una solución de metanosulfonato de (S)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (87 mg, 0,3 mmol) en 0,5 ml de CH₃CN durante 1,5 h. La mezcla luego se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (4 g de sílice) eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en hexanos para dar a mezcla de dos diastereómeros, que luego se separaron por HPLC quiral en las siguientes condiciones: columna Chiralcel OD (21 X 250 mm, 10 μ) eluyendo con una mezcla isocrática de 30 % de B donde disolvente A = 0,1 % de dietilamina en *n*-heptano y disolvente B = 100 % de etanol. La esteoquímica absoluta de los 2 productos no se asignó y se mostró y se denominó por conveniencia. El primer isómero eluido (Ejemplo 112, **P-1**) era (R)-3-((3S,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (33,8 mg, 0,086 mmol, 28 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,21 - 7,07 (m, 6H), 6,78 - 6,68 (m, 2H), 4,70 (d, *J* = 48,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 58,0, 14,5 Hz, 2H), 3,61 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,03 (m, 5H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,51 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 2,01 (dq, *J* = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 1,69 (dd, *J* = 13,1, 2,6 Hz, 1H), (M+H)⁺ = 383,25. HPLC RT en condiciones de separación = 8,87 min. El segundo isómero eluido (Ejemplo 112, **P-2**) fue (R)-3-((3R,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (35,2 mg, 0,084 mmol, 27,3 % de rendimiento), ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,19 - 7,08 (m, 6H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 47,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 53,7, 14,8 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,42 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,79 - 2,51 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,06 - 1,90 (m, 1H), 1,67 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), (M+H)⁺ = 383,25. HPLC RT en condiciones de separación = 11,97 min.

Ejemplo 113

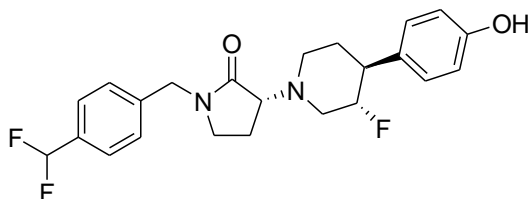
1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla de intermediario **1** (150 mg), 4-(piperazin-1-il)fenol (262 mg) y trietilamina (0,820 ml) en acetonitrilo (10 ml) se calentó en un vial sellado a 145 °C durante 1 h. La reacción cruda se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (2 ml). La mezcla cruda se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (50-100 % de acetato de etilo/hexanos, luego 10 % de metanol/acetato de etilo) para obtener 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-ona (300 mg, 54 % de rendimiento) en forma de un polvo marrón claro. LC/MS (M+H)⁺ = 351,3; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 7,77 - 7,56 (m, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,70 - 6,59 (m, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,58 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 1H), 1,21 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 114 (Pico 1)

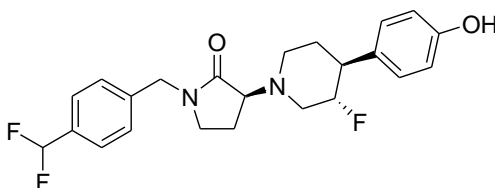
(R)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

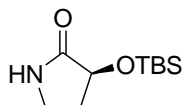


y

Ejemplo 114 (Pico 2)

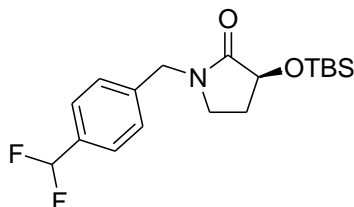
(S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Etapa A. (S)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-ona.

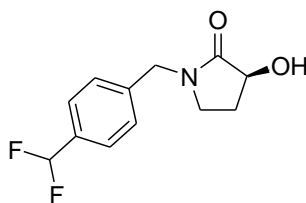
- 5 4-Dimetilaminopiridina (0,199 g, 1,63 mmol), imidazol (6,73 g, 99 mmol) y TBDMS-Cl (20,6 ml, 59,3 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (5,0 g, 49,5 mmol) en DCM (198 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y luego se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (50-80 % EtOAc/hexanos) para obtener (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (10,4 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,15 (br. s., 1H), 4,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,40 (dddd, $J = 9,7, 8,5, 3,1, 1,2$ Hz, 1H), 3,28 (dt, $J = 9,6, 7,4$ Hz, 1H), 2,39 (dtd, $J = 12,7, 7,3, 3,1$ Hz, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 0,97 - 0,92 (m, 9H), 0,20 - 0,14 (m, 6H).

- 15 **Etapa B.** (S)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona.



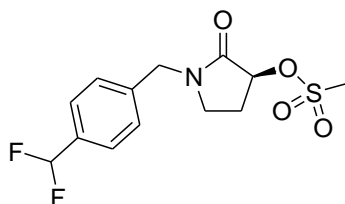
- 20 Una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (232 mg, 5,31 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (762 mg, 3,54 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C. Después de 15 min, una solución de 1-(bromometil)-4-(difluorometil)benceno (980 mg, 4,43 mmol) en THF (7 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se neutralizó con pellets de ice. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-30 % EtOAc/hexanos) para obtener (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (440 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LCMS (M+H)+ 356,3; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,65 (br. t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 2H), 4,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,27 (ddd, $J = 9,7, 8,7, 3,4$ Hz, 1H), 3,13 (dt, $J = 9,7, 7,4$ Hz, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 0,96 (br. s., 9H), 0,22 - 0,20 (m, 3H), 0,20 - 0,18 (m, 3H).

- 30 **Etapa C.** (S)-1-(4-(Difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona.



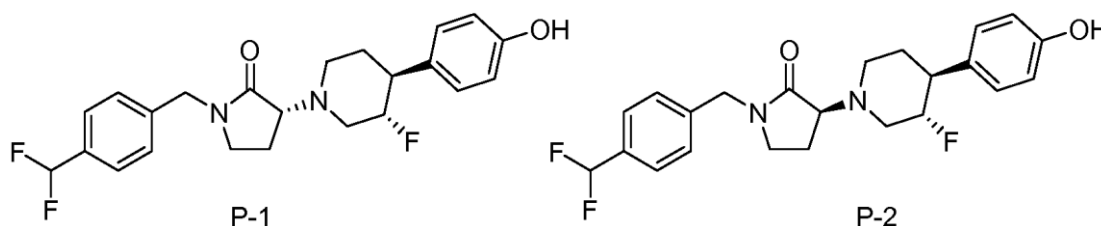
- 35 Una solución de HCl 4 M en dioxano (0,62 ml, 2,5 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (440 mg, 1,24 mmol) en diclorometano (1,24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (368 mg, rendimiento cuantitativo): LC-MS (M+H)+ 242,1.

- 40 **Etapa D.** Metanosulfonato de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo.



Trietilamina (0,319 ml, 2,29 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,131 ml, 1,68 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (368 mg, 1,53 mmol) en diclorometano (7,63 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución al 10 % de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-100 % EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para obtener metanosulfonato de 1-(4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (322 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LC-MS (M+H)⁺ 320,1; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 6,67 (br. t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27 (dt, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,27 (ddt, J = 13,9, 8,9, 7,1 Hz, 1H).

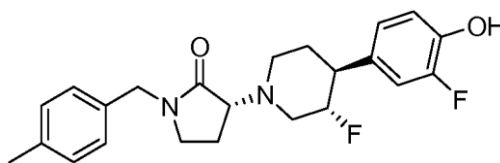
Etapa E. (R)-1-(4-(Difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (pico 1) y (S)-1-(4-(Difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (pico 2)



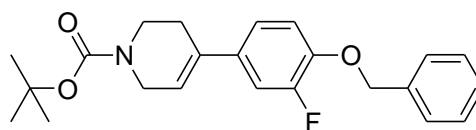
Una solución de metanosulfonato de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (500 mg, 1,57 mmol) en 5,0 ml de acetonitrilo se añadió gota a gota durante 1,5 h a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (363 mg, 1,57 mmol, del ejemplo 46, **etapa M**) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,09 ml, 6,26 mmol) en 5,0 ml de acetonitrilo mantenido a 85 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-100 % EtOAc/hexanos) para obtener una mezcla diastereomérica de 1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (235 mg, 35 % de rendimiento) debido a una epimerización parcial. Una muestra de la mezcla diastereomérica (780 mg) se separó por SFC quiral preparativa (columna = Lux Cellulose-2 (21 x 250 mm, 5 μm); disolvente isocrático = 20 % de metanol (con 15 mM de amoníaco) / 80 % CO₂; temp. = 35 °C; tasa de flujo = 60 ml/min; volumen de inyección = 1,0 ml (~20 mg/ml en MeOH) apilado a intervalos de 13 min; λ = 210 nm; pico 1 = 19,6 min, pico 2 = 24,5 min) para obtener 389 mg del Ejemplo 114, **P-1** y 242 mg del Ejemplo 114, **P-2**. Datos para el Ejemplo 114, **P-1**: LC-MS m/z 419,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 6,65 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,77 - 4,43 (m, 3H), 3,68 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 2,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,48 (td, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,04 (dq, J = 13,0, 8,6 Hz, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 2H). La configuración relativa y absoluta del Ejemplo 114, **P-1** se confirmó por análisis de rayos X de monocristal. Datos para el Ejemplo 114, **P-2**: LC-MS m/z 419,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 6,65 (t, J = 56,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,74 - 4,42 (m, 3H), 3,66 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 3H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,04 (dq, J = 13,0, 8,7 Hz, 1H), 1,93 - 1,87 (m, 2H).

Ejemplo 115

(R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



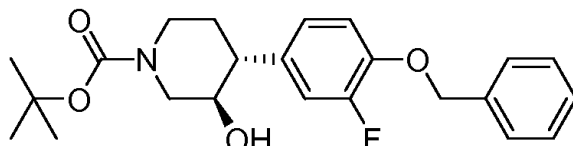
Etapa A. 4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno (5,0 g, 17,8 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,60 g, 21,3 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se desgasificó

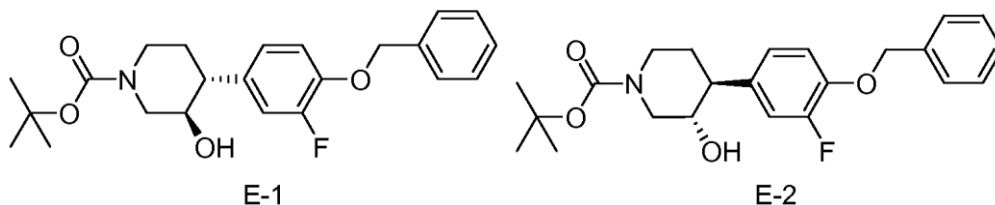
durante 5 min. A ello se añadió agua (50 ml), Na₂CO₃ (5,66 g, 53,4 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (1,23 g, 1,07 mmol) y la reacción luego se desgasificó durante 10 min. Luego se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron al vacío para obtener un aceite marrón. El aceite se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-30 % EtOAc/hexanos) para obtener 4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-5,6-dihidropiperidin-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo (5,63 g, 83 % de rendimiento): LC-MS [M+H]⁺ - *t*Bu + ACN = 369,2; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 - 7,27 (m, 6H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,12 (br. s., 1H), 5,19 (s, 2H), 3,97 (br. s., 2H), 3,51 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

10 **Etapla B.** (±)-rel-(3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



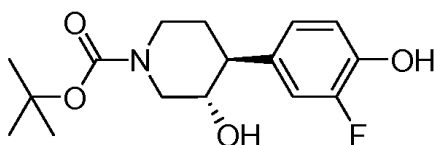
15 A borohidruro de sodio (2,282 g, 60,3 mmol) en THF (81 ml) a 0 °C se añadió trifluoruro dietileterato de boro (9,86 ml, 78 mmol) gota a gota por embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 h. La reacción se enfrió rápidamente hasta 0 °C, luego se añadió 4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-5,6-dihidropiperidin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (7,46 g, 19,5 mmol) en THF (8,11 ml) se añadió gota a gota por embudo de adición. Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con agua (16,2 ml) hasta que paró la eferescencia. A esta mezcla se añadió secuencialmente hidróxido de sodio acuoso al 10 % (14,2 ml, 38,9 mmol), peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (13,91 ml, 136 mmol) y EtOH (16,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con hielo agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (±)-rel-(3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,32 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LC-MS [M+H]⁺ = 328,2; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 - 7,28 (m, 5H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,10 (br. s., 1H), 3,95 (br. s., 1H), 3,40 (tt, *J* = 10,2, 5,2 Hz, 1H), 2,81 - 2,60 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 1,66 (dd, *J* = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

30 **Etapla C.** (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



35 (±)-rel-(3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (17,1 g, de la etapa B) se sometió a separación quiral por SFC (columna = Chiralpak AD-H; disolvente isocrático = 30 % de metanol / 70 % CO₂; temp. = 40 °C; tasa de flujo = 3 ml/min; λ = 220 nm; pico 1 (E-1) = 3,8 min, pico 2 (E-2) = 7,7 min) para obtener enantiómeros **E-1** (7,2 g, 42 % de rendimiento) y **E-2** (7,5 g, 44 % de rendimiento). Datos para **E-1**: LC-MS [M+H]⁺ - *t*Bu = 346,1; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 - 7,26 (m, 5H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,09 (br. s., 1H), 3,95 (br. s., 1H), 3,39 (td, *J* = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). Datos para **E-2**: LC-MS [M+H]⁺ - *t*Bu = 346,1; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 - 7,27 (m, 5H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,10 (br. s., 1H), 3,95 (br. s., 1H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,32 (m, 9H).

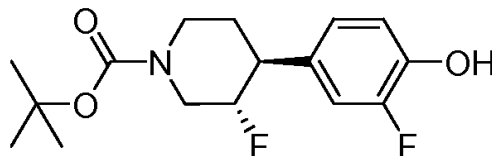
45 **Etapla D.** (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



50 A (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,0 g, 9,96 mmol, E-2 de la etapa C) en MeOH desgasificado (100 ml) se añadió Pd/C al 10 % (0,191 g, 1,79 mmol) y la reacción se evacuó

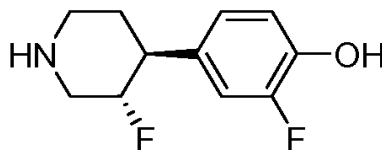
repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno. A continuación, se colocó bajo 1 atm de hidrógeno durante 4 h. La solución de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para obtener (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,99 g, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite gris. LC-MS [M+H]⁺ - tBu = 256,05; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 4,78 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,09 (br. s., 2H), 3,94 (br. s., 1H), 3,36 (dd, *J* = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,80 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 1,65 (dd, *J* = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 1,56 - 1,33 (m, 10H).

Etapla E. (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



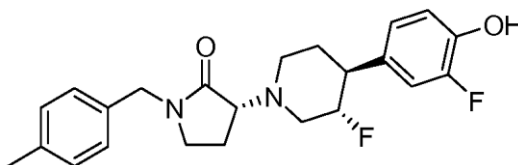
A (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,99 g, 9,60 mmol) en DCM (75 ml) a 0 °C se añadió DAST (6,34 ml, 48,0 mmol) gota a gota. La reacción luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó calentar durante 2 h. La reacción se neutralizó lentamente con hielo agua. La reacción luego se extrajo con diclorometano, se lavó con más agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,88 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite viscoso amarillo: LC-MS [M+H]⁺ 312,2; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,22 - 7,10 (m, 1H), 7,00 - 6,76 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,60 (td, *J* = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 4,50 (td, *J* = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 4,27 (br. s., 1H), 4,07 - 3,78 (m, 2H), 3,66 - 3,50 (m, 1H), 3,00 - 2,65 (m, 4H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 14H), 1,20 - 1,01 (m, 2H).

Etapla E. (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



A (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,01 g, 9,61 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (24 ml, 96 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró en un aceite. El aceite se usó en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc/5 % de MeOH. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener 2-fluoro-4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (2,15 g, rendimiento cuantitativo): LC-MS [M+H]⁺ = 214,1; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,93 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 4,49 (td, *J* = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 4,39 (td, *J* = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 3H), 2,85 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 4H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 3H).

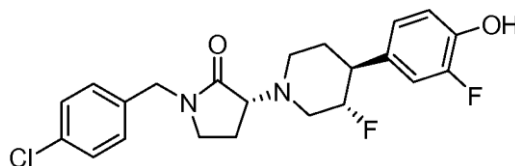
Etapla F. (*R*)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil) piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil) pirrolidin-2-ona.



Una solución de metanosulfonato de (S)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (0,106 g, 0,375 mmol, del ejemplo 112, **etapa D**) en acetonitrilo (1 ml) se añadió a una mezcla de 2-fluoro-4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0,04 g, 0,188 mmol, de la **etapa E**) y DIPEA (0,098 ml, 0,563 mmol) en acetonitrilo (2 ml) calentado a 80 °C. La mezcla de reacción luego se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó usando LC/MS preparativa (Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; gradiente: 15-60 % de B durante 25 min, seguido por a 10 min mantenido a 60 % de B y 5 min mantenido a 100 % de B; flujo: 15 ml/min). Las fracciones con el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío usando un evaporador centrífugo Genevac en el compuesto del título de Ejemplo 115 (31 mg, 0,077 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo pálido. LC-MS (M+H)⁺ 401; ¹H RMN : (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,19 - 7,06 (m, 5 H), 6,95 - 6,84 (m, 2 H), 4,70 - 4,48 (m, 1 H), 4,41 - 4,24 (m, 2 H), 3,55 (s, 1 H), 3,48 - 3,29 (m, 3 H), 2,76 - 2,63 (m, 2 H), 2,62 - 2,52 (m, 1 H), 2,28 (s, 4 H), 2,16 - 2,03 (m, 1 H), 1,89 (s, 3 H), 1,79 - 1,54 (m, 2 H) .

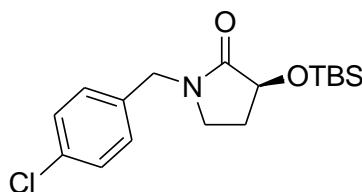
Ejemplo 116

(R)-1-(4-clorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



5

Etapa A. (S)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(4-clorobencil)pirrolidin-2-ona.



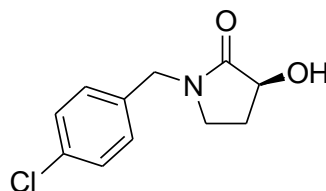
10

Una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,608 g, 13,9 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (2,0 g, 9,29 mmol, del ejemplo 114, **etapa A**) en THF (7 ml) a 0 °C. Después de 15 min, una solución de 1-(bromometil)-4-clorobenceno (1,72 g, 8,37 mmol) en THF (7 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se neutralizó con pellets de hielo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-15 % EtOAc/hexanos) para obtener (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-clorobencil)pirrolidin-2-ona (1,34 g, 42 % de rendimiento): LCMS (M+H)⁺ 340,2; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,36 - 7,29 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 - 7,16 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 4,51 - 4,33 (m, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,11 (dt, J = 9,7, 7,4 Hz, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,18 (s, 3H).

15

20

Etapa B. (S)-1-(4-Clorobencil)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-2-ona.



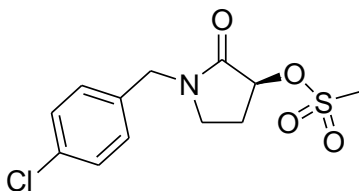
25

Una solución de HCl 4 M en dioxano (4,93 ml, 19,7 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-clorobencil)pirrolidin-2-ona (1,34 g, 3,94 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener (S)-1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-2-ona (910 mg, 4,03 mmol, rendimiento cuantitativo): LC-MS (M+H)⁺ 226,1; ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,37 - 7,33 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,23 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 4,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 1,84 (dq, J = 12,8, 8,5 Hz, 1H).

30

35

Etapa C. metanosulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo.



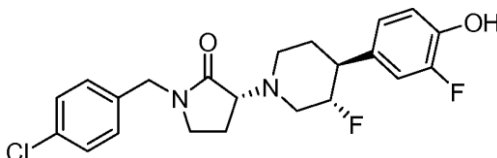
40

Trietilamina (0,825 ml, 5,92 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,338 ml, 4,34 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-2-ona (890 mg, 3,94 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución al 10 % de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-100 % EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío

para obtener metanosulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (1,1 g, 3,62 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LC-MS (M+H)⁺ 304,1; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 5,25 (dd, J = 8,2, 7,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 2H), 3,40 - 3,31 (m, 4H), 3,25 (dt, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 2,58 (dddd, J = 13,7, 8,4, 7,5, 3,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H).

5

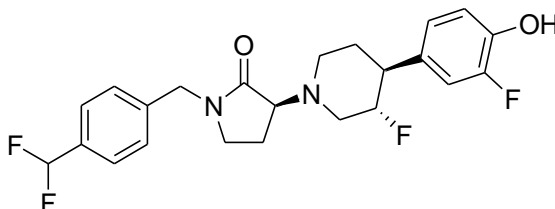
Etapla D. metanosulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo.



- 10 A una solución de 2-fluoro-4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (1,0 g, 4,7 mmol, del ejemplo 114, **etapa E**) en acetonitrilo (25 ml) se añadió diisopropiletamina (2,5 ml, 14 mmol) y se calentó hasta 60 °C durante 30 min. A esta mezcla precalentada se añadió luego metanosulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (1,710 g, 5,63 mmol, de la **etapa C**) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron emulsión un aceite negro. El aceite se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (20-100 % EtOAc/hexanos, luego 0-20 % de MeOH/diclorometano) para obtener 1-(4-clorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (752 mg, 38 % de rendimiento). El análisis de HPLC quiral reveló que el producto final era una mezcla (3:1) de diastereómeros, debido a una epimerización parcial. La mezcla diastereomérica (750 mg) se separó por SFC quiral preparativa (columna = Lux Cellulose-2 (21 x 250 mm, 5 μm); disolvente isocrático = 35 % de metanol en CO₂, 150 bar; temp. = 35 °C; tasa de flujo = 40 ml/min; volumen de inyección = 0,75 ml (aproximadamente 42 mg/ml en MeOH) a intervalos apilados; λ = 220 nM; pico 1 = 5,5 min, pico 2 = 7,9 min) para obtener el compuesto del título (482 mg) del Ejemplo 116 (el segundo pico por eluir). Datos para el
- 15 Ejemplo 116: LC-MS m/z 421 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,78 - 4,46 (m, 1H), 4,38 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,70 - 3,48 (m, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,28 - 3,03 (m, 2H), 2,82 - 2,63 (m, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,50 (m, 2H).
- 20
- 25

Ejemplo 117 (Pico 1)

- 30 (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

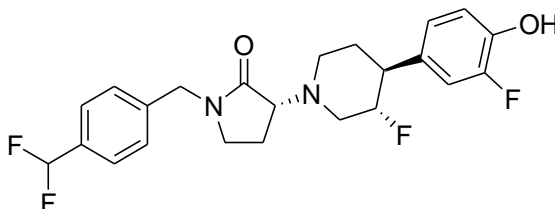


y

35

Ejemplo 117 (Pico 2)

(R)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



40

Una mezcla agitada de 3-bromo-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,328 mmol, intermediario 2a), 2-fluoro-4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (70 mg, 0,328 mmol, del ejemplo 114, **etapa E**) y trietilamina (0,137 ml, 0,985 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 120 °C en un microondas CEM durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por LC/MS preparativa (columna: Waters Xbridge C18, 19 x 150 mm, 5 μm; columna Guard: Waters

45

XBridge C18,19 x 10 mm, 5 µm; fase móvil A: 5:95 metanol:agua con 10 mM de NH₄OAc; fase móvil B: 95:5 metanol:agua con 10 mM de NH₄OAc; gradiente: 15-50 % de B durante 25 min, seguido por a 10 min mantenido a 50 % de B y 5 min mantenido a 100 % de B; flujo: 15 ml/min) para obtener 1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (68 mg, 46 %). La mezcla diastereomérica se separó por SFC quiral preparativa (columna = Chiralpak AD-H (250 mm x 21 mm, 5 µm); disolvente isocrático = 40 % de metanol (w/0,25 % DEA) en CO₂, 100 bar; temp. = 25 °C; tasa de flujo = 75 g/min; volumen de inyección = 1,1 ml (aproximadamente 6 mg/ml en MeOH); λ = 220 nm; pico 1 = 3,2 min, pico 2 = 5,0 min) para obtener los compuestos del título de ejemplo 117 (18 mg de pico 1 y 20 mg de pico 2). Datos para el ejemplo 117, **P-1**: LC-MS m/z 437 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,55 (d, J = 8,03 Hz, 2 H) 7,42 (s, 2 H) 6,97 - 7,04 (m, 1 H) 6,62 - 6,95 (m, 3 H) 4,48 - 4,68 (m, 3 H) 3,76 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 3,50 (dt, J = 3,31, 1,64 Hz, 0 H) 3,25 - 3,31 (m, 0 H) 3,11 - 3,18 (m, 0 H) 2,99 - 3,05 (m, 0 H) 2,41 - 2,71 (m, 3 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 2,08 (dq, J = 12,91, 8,79 Hz, 1 H) 1,78 - 1,91 (m, 2 H). Datos para el ejemplo 117, **P-2**: LC-MS m/z 437 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,55 (d, J = 8,03 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,00 (dd, J = 12,39, 1,91 Hz, 1 H) 6,62 - 6,93 (m, 3 H) 4,47 - 4,70 (m, 3 H) 3,69 - 3,77 (m, 1 H) 3,38 - 3,55 (m, 1 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,15 (dt, J = 3,31, 1,64 Hz, 1 H) 2,74 - 2,83 (m, 2 H) 2,52 - 2,72 (m, 2 H) 2,44 (td, J = 10,02, 4,80 Hz, 1 H) 2,03 - 2,27 (m, 2 H) 1,76 - 1,90 (m, 2 H).

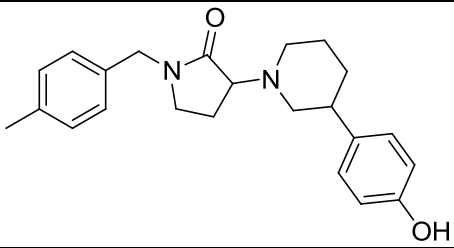
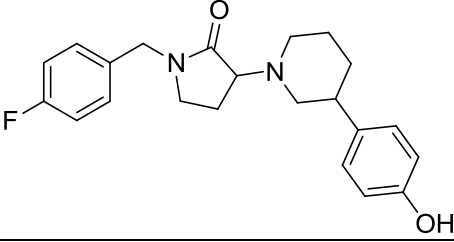
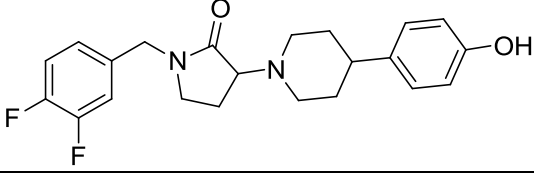
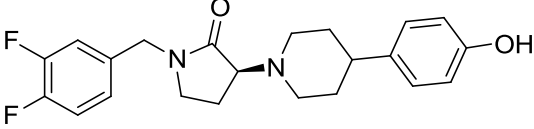
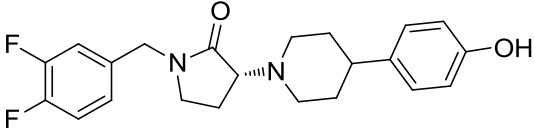
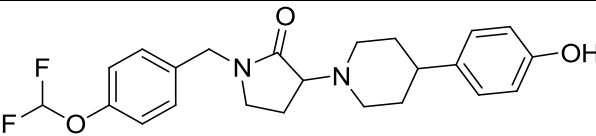
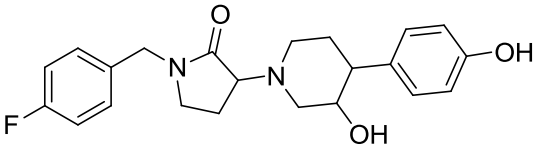
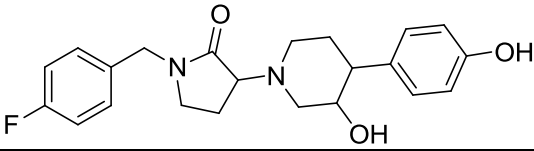
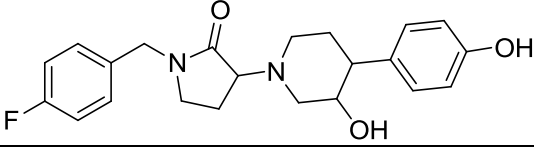
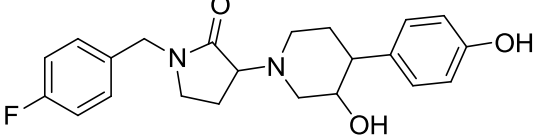
Métodos biológicos

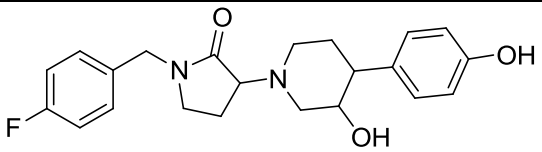
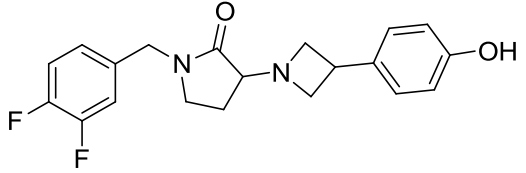
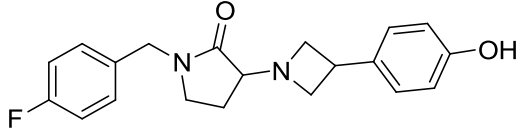
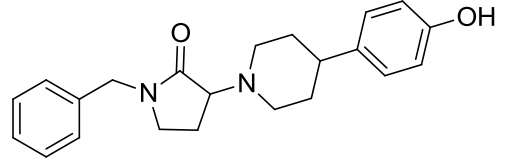
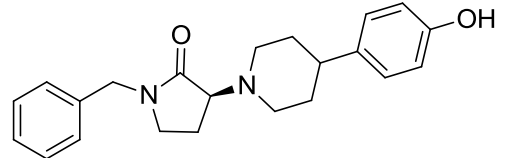
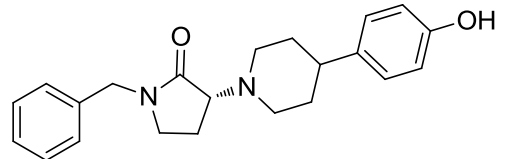
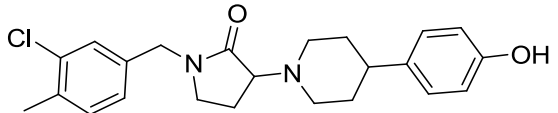
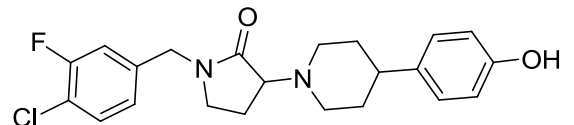
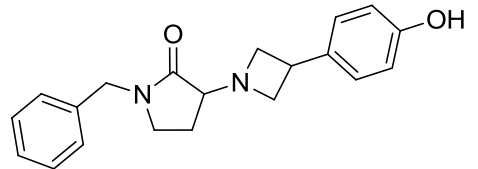
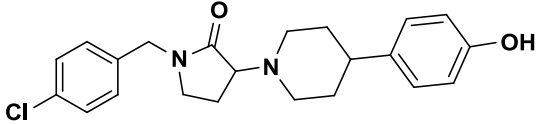
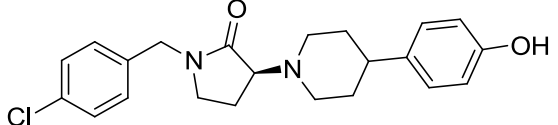
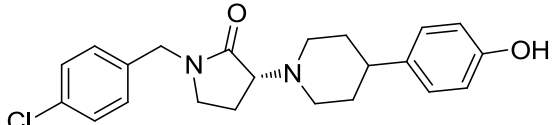
Ensayo de unión de radioligandos. Se llevaron a cabo experimentos de unión para determinar la unión con receptores de NMDA subtipo NR2B en cerebros anteriores de ratas Sprague Dawley machos de 8-10 semanas de edad (Harlan, Holanda) usando ³H Ro 25-6981 (Mutel V; Buchi D; Klingelschmidt A; Messer J; Bleuel Z; Kemp JA; Richards JG . *Journal of Neurochemistry*, 1998, 70(5):2147-2155. Las ratas fueron decapitadas sin anestesia usando una guillotina (aprobado por el comité de ética de animal) y los cerebros recolectados se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80 °C durante 3-6 meses para la preparación de la membrana.

Para la preparación de la membrana, se descongelaron los cerebros anteriores de las ratas en hielo durante 20 minutos en tampón de homogeneización compuesto por 50 mM de KH₂PO₄ (pH ajustado a 7,4 con KOH), 1 mM de EDTA, 0,005 % de Triton X 100 y cóctel de inhibidor de proteasa (Sigma Aldrich). Los cerebros descongelados se homogeneizaron usando un homogeneizador Dounce y se centrifugaron a 48000 X g durante 20 min. El pellet se resuspendió en tampón frío y se homogeneizó otra vez usando un homogeneizador Dounce. Posteriormente, el homogenato se alicuotó, se congeló rápidamente y se almacenó a -80 °C durante no más de 3-4 meses.

Para llevar a cabo el ensayo de unión por competencia, el homogenato de membrana descongelado se añadió a cada cavidad de una placa de 96 cavidades (20 µg/cavidad). Los compuestos experimentales se diluyeron de forma serial en 100 % de DMSO y se añadió a cada fila de la placa de ensayos para lograr concentraciones de compuesto deseadas, manteniendo la concentración de DMSO en la placa de ensayo al 1,33 % del volumen de reacción final. A continuación, ³H Ro 25-6981 (4 nM) se añadió a la placa de ensayo. Después de incubar durante 1 h a temperatura ambiente, el radioligando ligado a membrana se cosechó en placas de filtro GF/B (tratados con 0,5 % de PEI durante 1 h a temperatura ambiente). Las placas de filtro se secaron a 50 °C durante 20 min, se incubaron con microscint 20 durante 10 minutos y, finalmente, se leyeron los recuentos en un TopCount (Perkin Elmer). Se determinó la unión no específica usando MK-0657 (la preparación de este compuesto se describe como el ejemplo 1 en el documento WO 2004 108705 (40 µM). Los valores de CPM se convirtieron en % de inhibición y las curvas de respuesta-concentración se graficaron usando software hecho a medida. Cada experimento se repitió al menos dos veces para obtener los valores finales de unión K_i para compuestos experimentales. Usando este ensayo, el compuesto de ejemplo 1 muestra un K_i de unión de 4 nM.

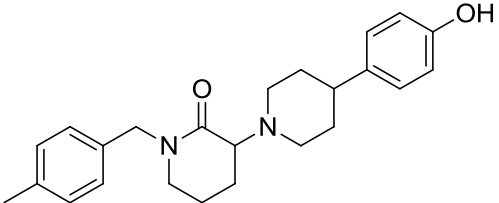
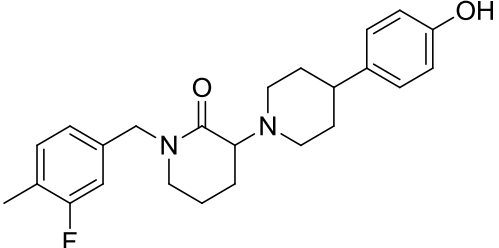
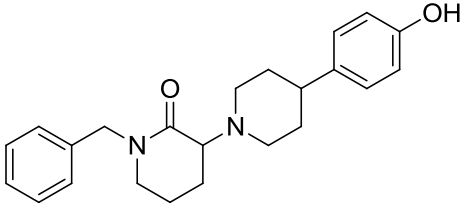
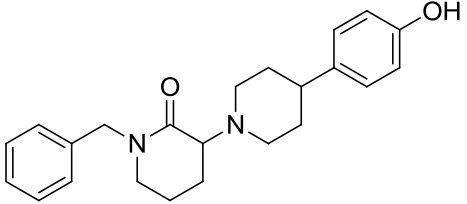
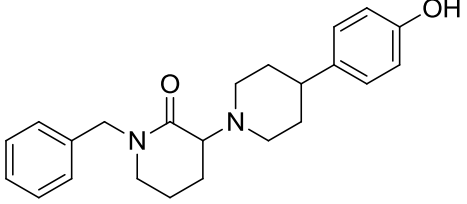
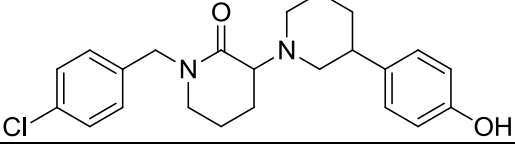
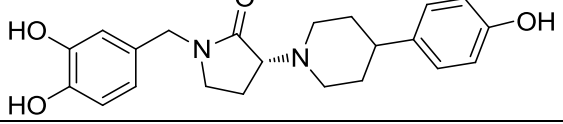
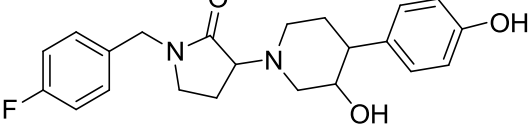
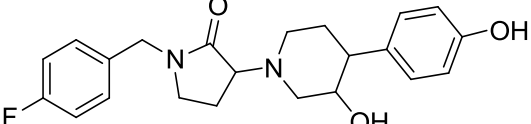
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B K _i , nM
1		3
2a		740
2b		1,4

3		1320
4		5000
5		4,4
6a		850
6b		4,7
7		37
8		420
9a		180
9b		1400
9c		5000

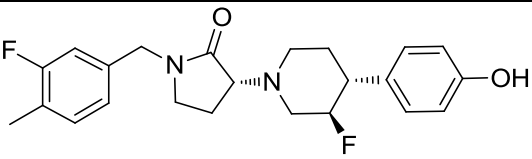
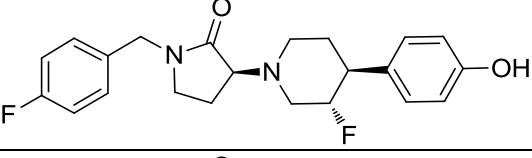
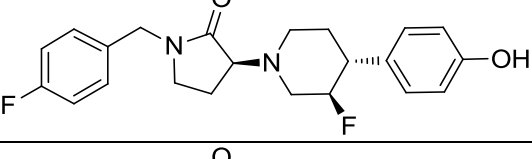
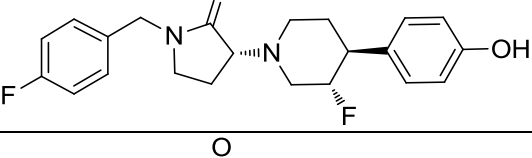
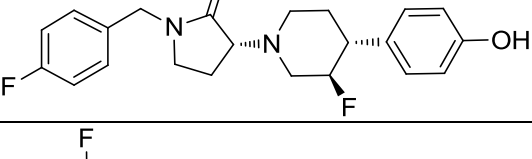
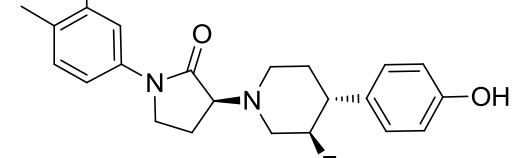
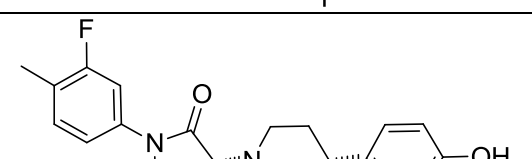
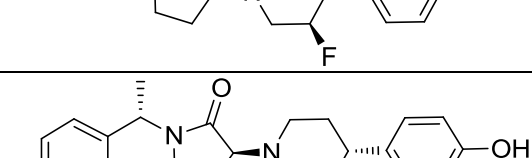
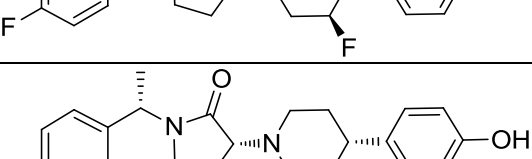
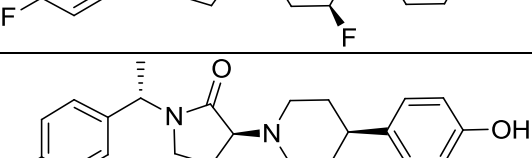
9d		160
10		1020
11		510
12		4
13a		41
13b		1,6
14		
15		12
16		560
17		1,6
18a		170
18b		1,5

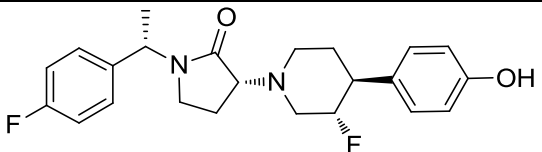
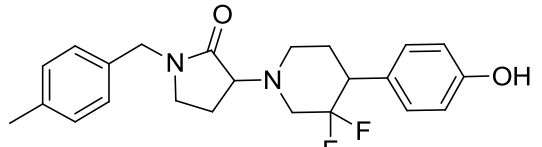
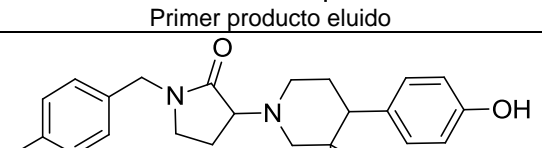
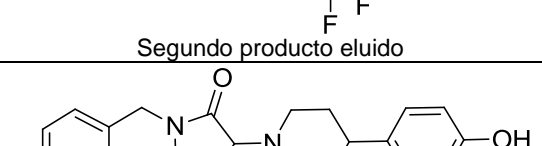
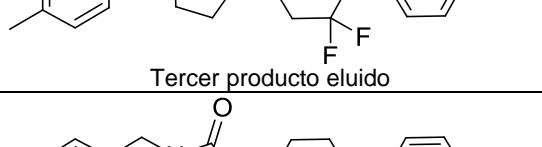
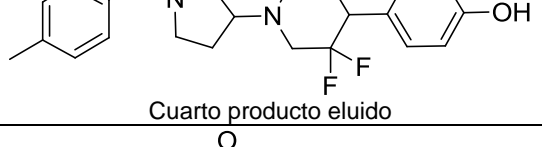
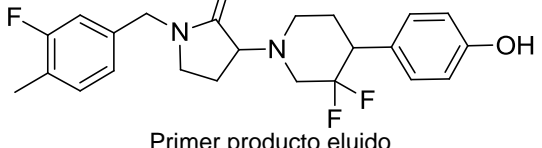
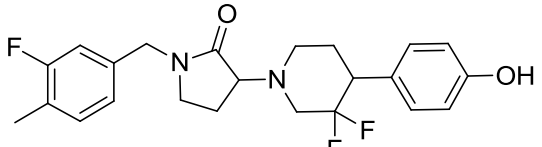
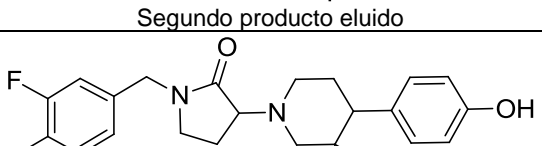
19		3,9
20		43
21a		37
21b		410
22		2,9
23a		11
23b		1,4
24		4,7
25a		1200
25b		5,3
26		31
27		20
28a		420

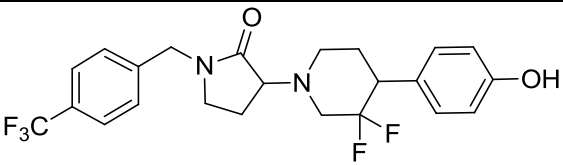
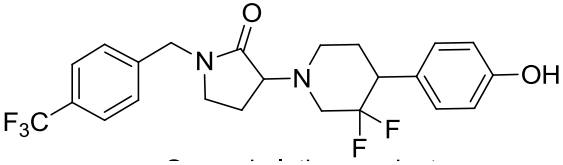
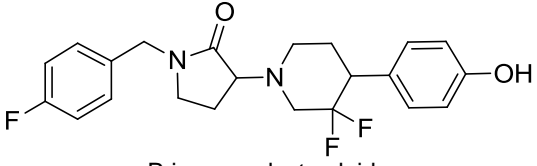
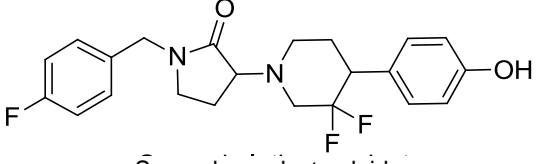
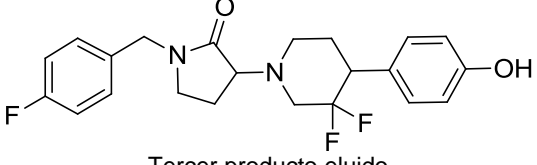
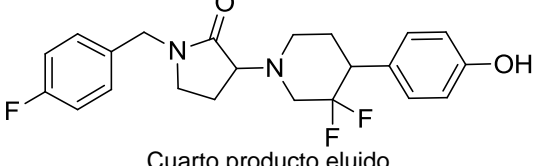
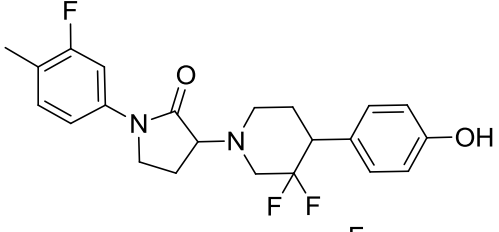
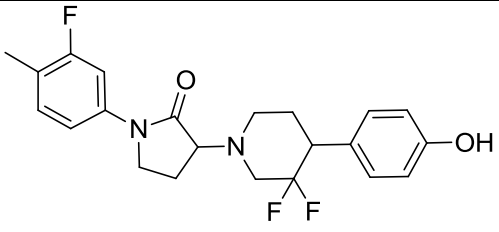
28b		10
29		78
30		4,7
31		800
32		100
33a		5000
33b		44
34		670
35		17
36		34
37		21

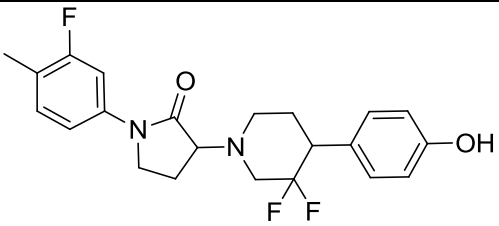
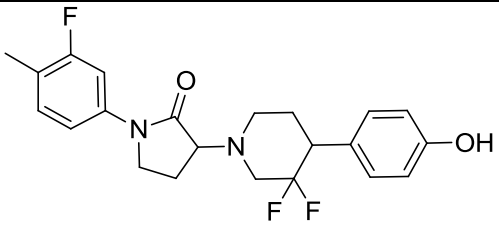
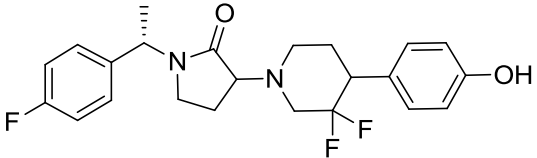
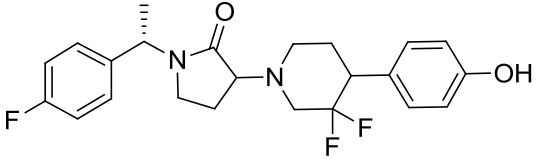
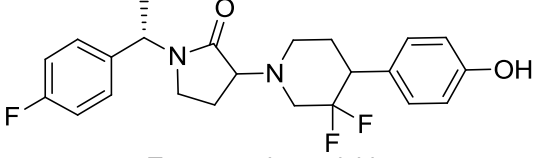
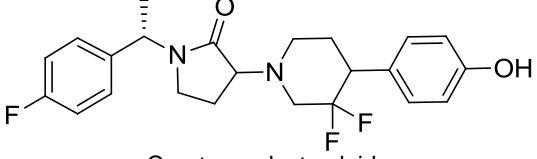
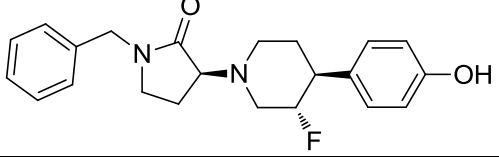
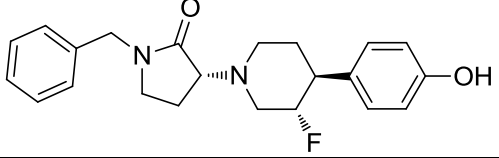
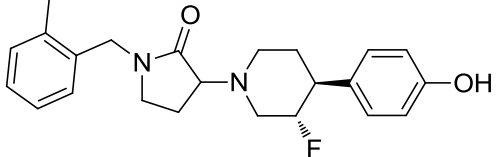
38		150
39		300
40		480
41a		990
41b		200
42		720
43		150
44, E-1		650
44, E-2		5,7

45, P-1		260
45, P-2		3,1
45, P-3		380
45, P-4		2,5
46, P-1		430
46, P-2		4,3
46, P-3		340
46, P-4		4,0
47, P-1		470
47, P-2		470
47, P-3		3,8

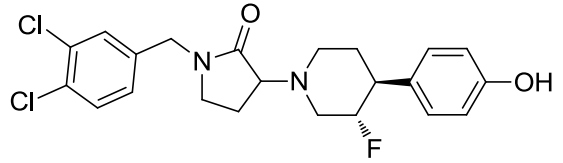
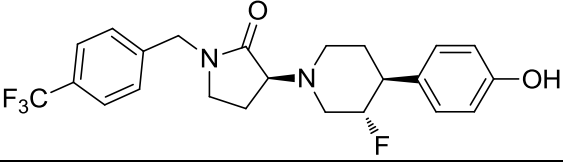
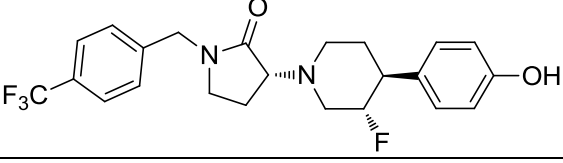
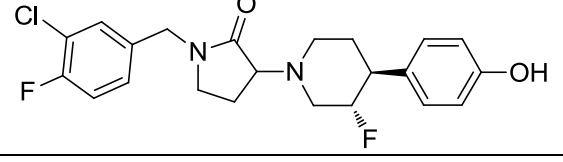
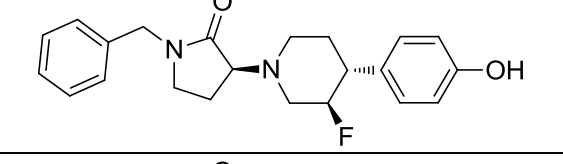
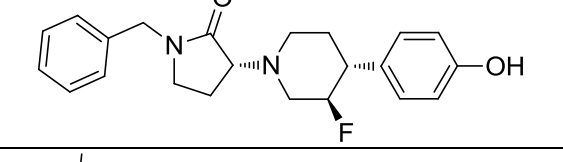
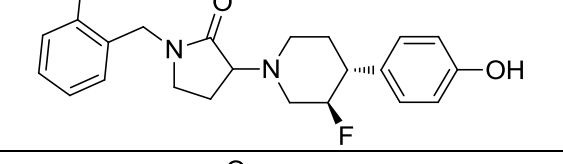
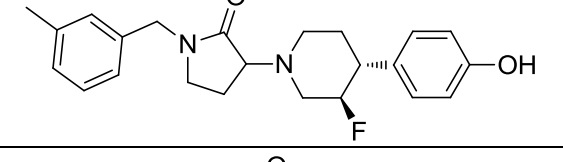
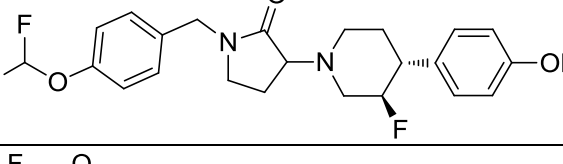
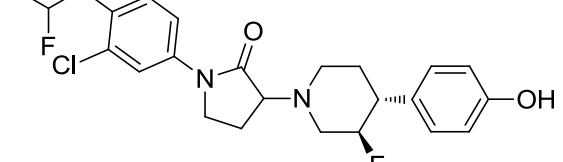
47, P-4		3,4
48, P-1		760
48, P-2		1700
48, P-3		11
48, P-4		13
49, P-1		420
49, P-2		73
50, P-1		5000
50, P-2		890
50, P-3		5000

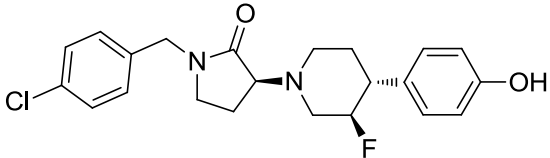
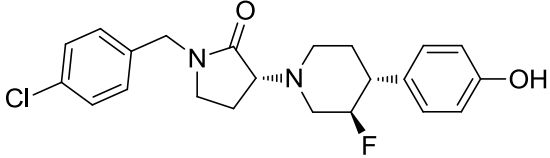
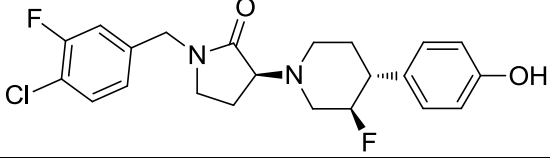
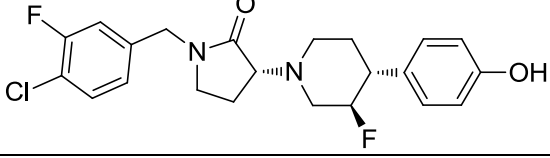
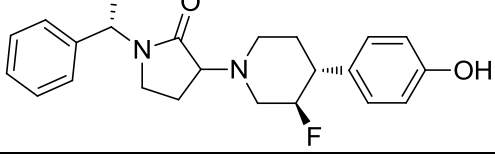
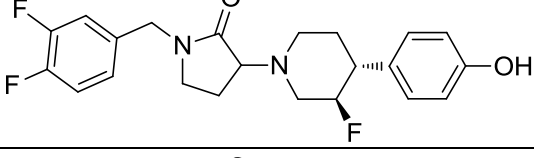
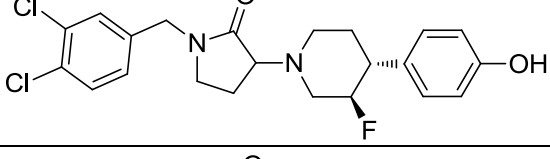
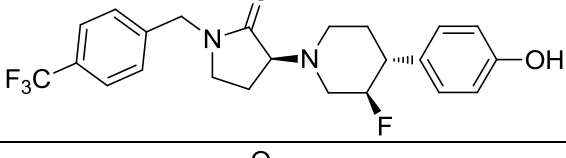
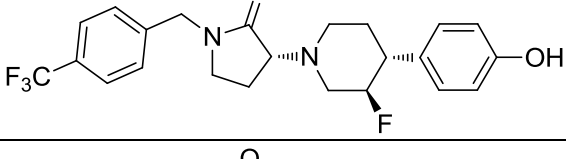
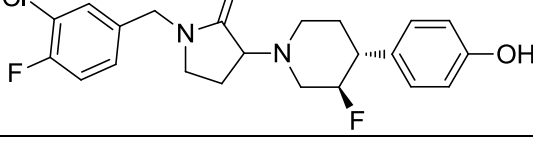
50, P-4		1300
51, P-1	 Primer producto eluido	660
51, P-2	 Segundo producto eluido	7,6
51, P-3	 Tercer producto eluido	30
51, P-4	 Cuarto producto eluido	11
52, P-1	 Primer producto eluido	690
52, P-2	 Segundo producto eluido	6,2
52, P-3	 Tercer producto eluido	89
52, P-4	 Cuarto producto eluido	6,7

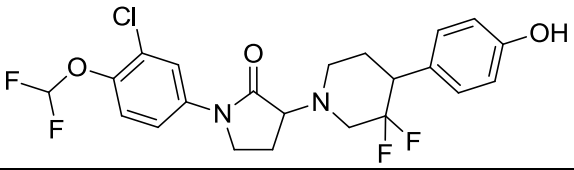
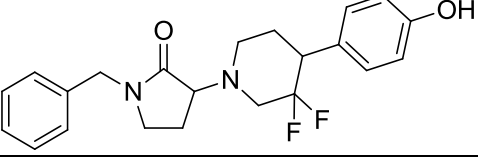
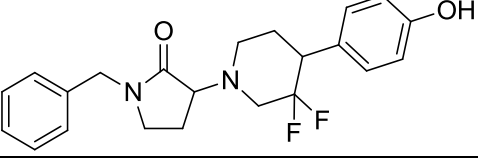
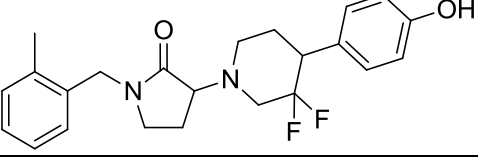
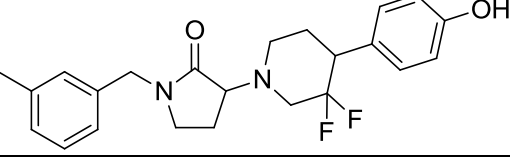
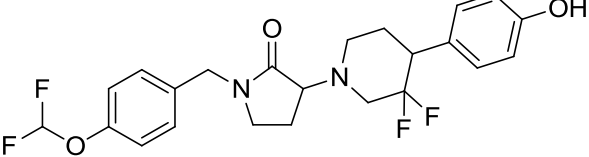
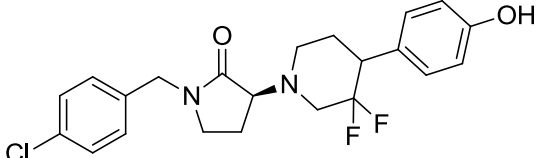
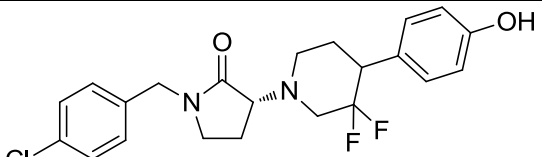
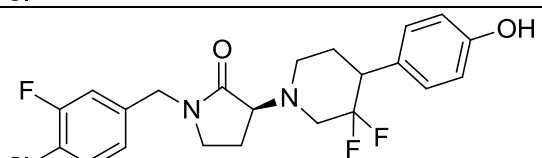
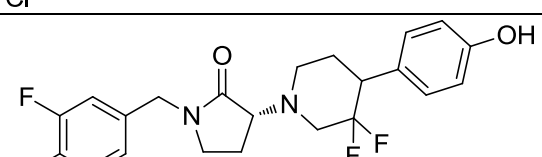
53, P-1	 <p>Primer producto eluido</p>	1100
53, P-2	 <p>Segundo producto eluido</p>	5,8
54, P-1	 <p>Primer producto eluido</p>	530
54, P-2	 <p>Segundo producto eluido</p>	8,5
54, P-3	 <p>Tercer producto eluido</p>	110
54, P-4	 <p>Cuarto producto eluido</p>	26
55, P-1	 <p>Primer producto eluido</p>	280
55, P-2	 <p>Segundo producto eluido</p>	32

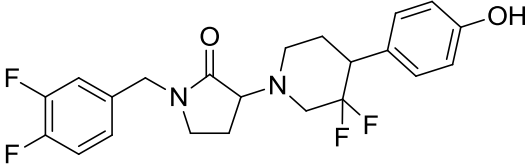
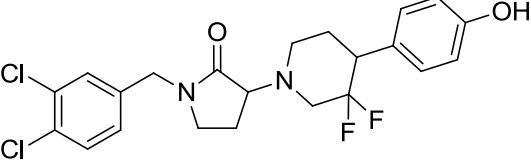
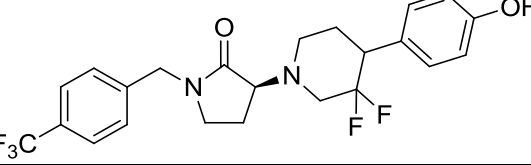
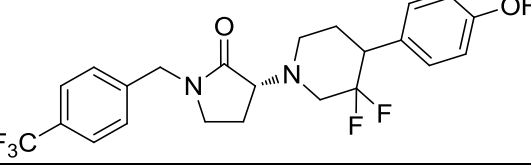
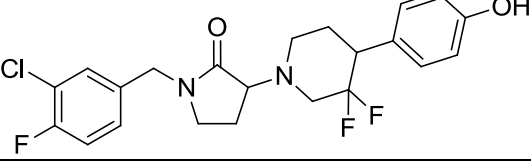
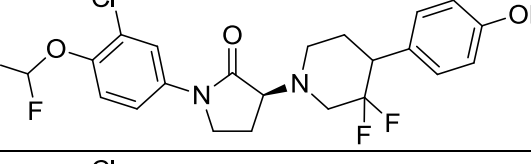
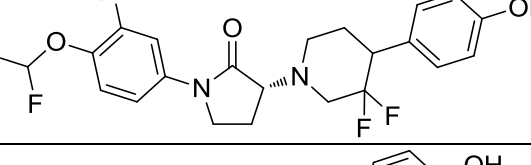
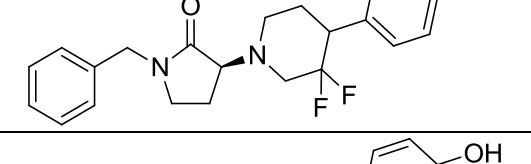
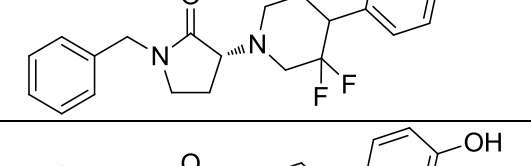
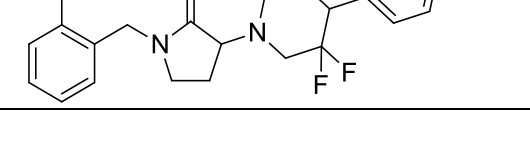
55, P-3	 <p>Tercer producto eluido</p>	130
55, P-4	 <p>Cuarto producto eluido</p>	430
56, P-1	 <p>Primer producto eluido</p>	5000
56, P-2	 <p>Segundo producto eluido</p>	1400
56, P-3	 <p>Tercer producto eluido</p>	5000
56, P-4	 <p>Cuarto producto eluido</p>	660
57		490
58		8,7
59		81

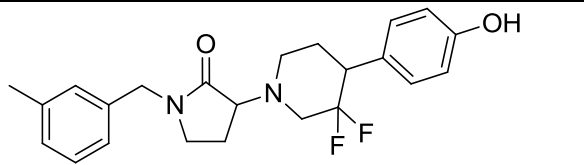
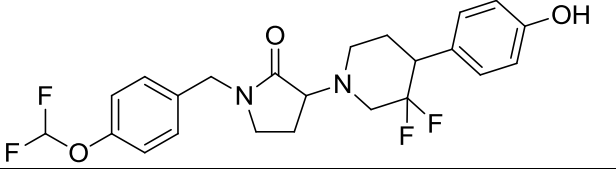
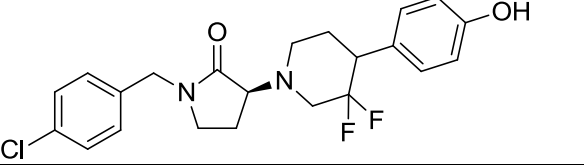
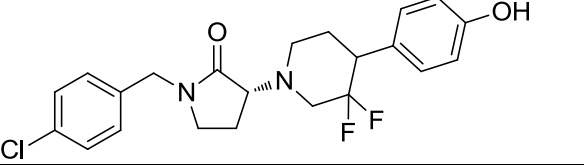
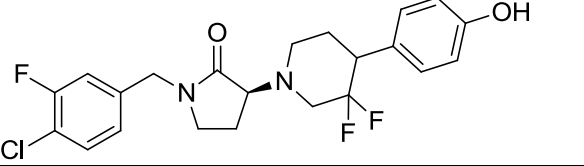
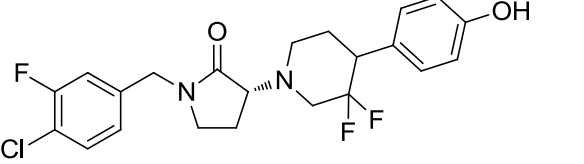
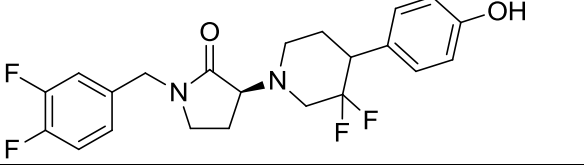
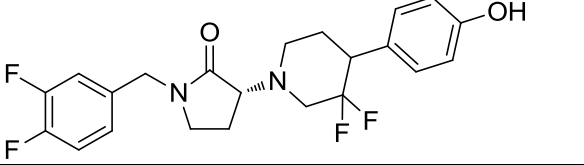
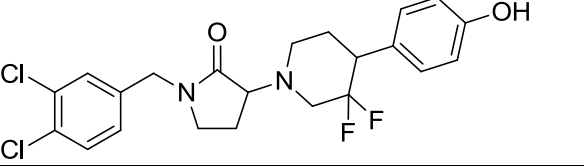
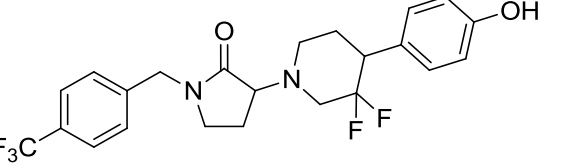
60		110
61		46
62		6,7
63		10
64		490
65		3,6
66		1500
67		6,5
68		710
69		34

70		180
71		560
72		6,0
73		330
74		680
75		8,0
76		33
77		27
78		190
79		40

80		560
81		3,8
82		860
83		5,0
84		950
85		23
86		78
87		540
88		5,3
89		200

90		77
91, P-1		76
91, P-2		14
92		59
93		67
94		390
95, P-1		54
95, P-2		12
96, P-1		490
96, P-2		18

97		45
98		230
99, P-1		380
99, P-2		22
100		570
101, P-1		13
101, P-2		11
102, P-1		740
102, P-2		30
103		81

104		130
105		180
106, P-1		990
106, P-2		4,6
107, P-1		1200
107, P-2		7,7
108, P-1		1200
108, P-2		15
109		290
110		36

111		590
112, P-1		4,4
112, P-2		8,4
113		33
114, P-1		3,5
114, P-2		180
115		2,7
116		2,0
117, P-1		79
117, P-2		2,9

Ensayo de ocupación ex vivo. Este ensayo demuestra que el compuesto del ejemplo 1 ocupa los receptores de subtipo NR2B residentes en el cerebro en animales después de la dosificación. Ratones CD-1 machos de 7-9 semanas de edad fueron dosificados por vía intravenosa en un vehículo que consiste en 10 % de dimetilacetamida, 40 % de PEG-400, 30 % de hidroxipropilbetaciclodextrina y 30 % de agua con compuestos experimentales y los cerebros anteriores se recolectaron 15 minutos después de la dosis por decapitación. Las muestras de cerebro se

congelaron inmediatamente de forma rápida y se almacenaron a -80 °C. Al día siguiente, las muestras de cerebro dosificadas se descongelaron en hielo durante 15-20 minutos seguido por homogeneización usando un Polytron durante 10 segundos en tampón de homogenización frío compuesto por 50 mM de KH₂PO₄ (pH ajustado a 7,4 con KOH), 1 mM de EDTA, 0,005 % de Triton X 100 y cóctel de inhibidor de proteasa (Sigma Aldrich). Los homogenatos
 5 crudos luego se homogeneizaron usando un homogeneizador Dounce y las alícuotas de membrana homogeneizadas de todos los animales se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80 °C hasta posterior uso. El proceso completo de homogeneización se realizó en hielo.

Para determinar la ocupación, los homogenatos de membrana se descongelaron primero en hielo y luego se
 10 homogeneizaron con aguja usando una aguja calibre 25. La membrana homogeneizada (6,4 mg/ml) se añadió a una placa de 96 cavidades seguido por adición de ³H Ro 25-6981 (6 nM). La mezcla de reacción se incubó durante 5 minutos en un agitador a 4 °C y luego se recolectó en placas de filtro GF/B (tratada con 0,5 % de PEI durante 1 h a temperatura ambiente). Las placas de filtro se secaron a 50 °C durante 20 min, se incubaron con microscint 20 durante 10 minutos y se leyeron en un TopCount (Perkin Elmer). Cada dosis o grupo de compuesto consistía en 4-5
 15 animales. El grupo de control de animales se dosificó con vehículo solo. La membrana de cada animal se añadió por triplicado en cada placa de ensayo. La unión no específica se determinó usando 10 µM de Ro 25-6981 añadido a las cavidades que contenían homogenatos de membrana de animales dosificados con vehículo. Los recuentos/minuto específicos se convirtió en % de ocupación en cada dosis de un compuesto para cada animal usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de ocupación (animal A)} = 100 - \left(\frac{\text{CPM específico de animal A}}{\text{CPM promedio de grupo de control}} \times 100 \right)$$

Usando este procedimiento, el compuesto del ejemplo 46, P-4 muestra el 95 % de ocupación del receptor NR2B
 25 después de una dosis de 3 mg/Kg i.v. Se determinaron niveles de droga por espectroscopia de masa de la manera usual. Los niveles de droga en plasma eran de 1106 nM en esta dosis y los niveles de droga en el tejido de cerebro homogeneizado eran de 1984 nM. El compuesto de ejemplo 114, P-1 mostró 97 % de ocupación del receptor NR2B después de una dosis de 3 mg/Kg i.v. Los niveles de droga en plasma sanguíneo eran de 1800 nM en esta dosis y los niveles de droga en el tejido de cerebro homogeneizado eran 2200 nM.

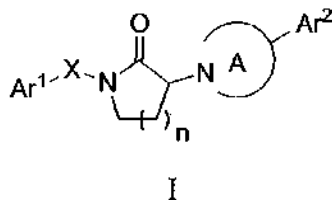
Ensayo de electrofisiología de hERG. Los compuestos experimentales se evaluaron respecto de la actividad de hERG en células HEK 293 que expresan establemente los canales de hERG usando la técnica de pinzamiento zonal. Los cubreobjetos plaqueados con células que expresan hERG se colocaron en la cámara experimental y se perfundieron con una solución compuesta (en mM) por: 140 de NaCl, 4 de KCl, 1,8 de CaCl₂, 1 de MgCl₂, 10 de
 35 Glucosa, 10 de HEPES (pH 7,4, NaOH) a temperatura ambiente. Las pipetas de parche de borosilicato tenían resistencias puntuales de 2-4 Mohms cuando se llenaban con una solución interna que contenía: 130 de KCl, 1 de MgCl₂, 1 de CaCl₂, 10 de EGTA, 10 de HEPES, 5 de ATP-K₂ (pH 7,2, KOH). Las células se sujetaron a -80 mV en la configuración de celda completa usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon instruments, Union City, CA) controlado por software pClamp (Axon instruments). Después de la formación de un gigasello, se aplicó repetidamente el siguiente protocolo de voltaje (0,05 Hz) para registrar corrientes de cola: la etapa de despolarización de -80 mV a +20 mV durante 2 segundos seguido por una etapa de hiperpolarización a -65 mV (3 segundos) para producir corrientes de cola y luego, retroceso al potencial de mantenimiento. Los compuestos se aplicaron después de estabilización de la corriente de cola. Primero, las corrientes de cola se registraron en presencia de una solución extracelular sola (control) y, posteriormente, en solución extracelular con mayores concentraciones de compuesto. Cada concentración de compuesto se aplicó durante 2-5 minutos. El porcentaje de inhibición en cada concentración se calculó como reducción en la corriente de cola pico con respecto a la corriente de cola pico registrada en presencia de la solución de control. El análisis de datos se realizó con software hecho a medida. Los porcentajes de inhibición a diferentes concentraciones se graficaron para obtener una curva de concentración-respuesta, que luego se ajustó con una ecuación de cuatro parámetros para calcular el valor IC₅₀ de hERG. Usando este procedimiento, el compuesto del ejemplo 46, P-4, es un pobre inhibidor del canal de hERG, con una IC₅₀ = 28 µM. El compuesto de ejemplo 114, P-1, es un pobre inhibidor del canal de hERG, con una IC₅₀ = 13,5 µM.

Ensayo de nado forzado del ratón (mFST). El ensayo de nado forzado (FST) es un modelo animal usado para evaluar los compuestos antidepresivos en estudios preclínicos. El FST se llevó a cabo de modo similar al método de Porsolt et al. con modificaciones (Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch Int Pharmacodyn Théor 1977; 229:327-36). En este paradigma, se fuerza a que los ratones nacen en un cilindro inescapable relleno con agua. En estas condiciones, los ratones tratarán inicialmente de escapar y eventualmente desarrollarán un comportamiento de inmovilidad; este comportamiento se interpreta como una estrategia de superación del estrés pasiva o comportamiento tipo depresivo. Los tanques de nado se colocaron dentro de una bolsa hecha de plástico. Cada tanque se separó del otro por láminas de plástico opaco hasta la altura de los cilindros. Tres ratones se sometieron a ensayo a la vez. Se realizaron sesiones de nado durante 6 min colocando a los ratones en cilindros de vidrio individuales (46 cm de alto X 20 cm de diámetro) con agua (20 cm de profundidad, mantenidos a 24-25 °C). En este nivel de agua, la cola del ratón no toca el fondo del recipiente. Se juzgó que el ratón estaba inmóvil siempre que quedara flotando pasivamente sin luchar en el agua y sólo haciendo aquellos movimientos necesarios para mantener su nariz/cabeza sobre el agua y mantenerla a flote. La duración de
 65

la inmovilidad se evaluó durante 6 min totales del ensayo y se expresaron como duración (seg) de inmovilidad. Cada ratón se evaluó sólo una vez. Al final de cada sesión, los ratones se secaron con un paño seco y volvieron a su jaula de hogar colocada en una camisa térmica para evitar hipotermia. El agua se reemplazó después de cada ensayo. Todas las sesiones de ensayo se registraron con una cámara de video (Sony Handycam, Modelo: DCR-HC38E; PAL) y la puntuación se realizó usando el software Forced Swim Scan, Versión 2.0 (Clever Systems Inc., Reston, VA, Estados Unidos; ver Hayashi E, Shimamura M, Kuratani K, Kinoshita M, Hara H. Automated experimental system capturing three behavioral components during murine forced swim test. *Life Sci.* 2011 Feb 28;88(9-10):411-7 y Yuan P, Tragon T, Xia M, Leclair CA, Skoumbourdis AP, Zheng W, Thomas CJ, Huang R, Austin CP, Chen G, Guitart X. Phosphodiesterase 4 inhibitors enhance sexual pleasure-seeking activity in rodents. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 98(3):349-55). Para el ensayo de NCE: el compuesto de ensayo se administró en ratones 15 min antes de la sesión de nado por vía i.v. y el tiempo de inmovilidad se registró por los siguientes 6 min. Al final del FST, los ratones se sometieron a eutanasia por método de decapitación rápida y se recolectaron muestras de plasma y cerebro y se almacenaron a menos de -80 °C hasta ulterior análisis. En el ensayo de nado forzado de los ratones, el compuesto del ejemplo 1 se dosificó por vía intravenosa en un vehículo de 30 % de hidroxipropilbetaciclodextrina / 70 % de tampón de citrato pH 4 a un volumen de dosificación de 5 ml/Kg. El compuesto de ejemplo 46, P-4, demostró una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de inmovilización a 1 mg/Kg en estas condiciones. Los niveles de droga eran de 268 +/- 128 nM en plasma y 749 +/- 215 nM en el cerebro con esta dosis. La ocupación del receptor NR2B se determinó como se informó con anterioridad y se determinó que era del 73 %. El compuesto del ejemplo 224, P-2 demostró una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de inmovilidad a 1 mg/Kg en estas mismas condiciones. Los niveles de droga eran de 360 nM en plasma. Se determinó que la ocupación del receptor NR2B era del 79 %.

REIVINDICACIONES

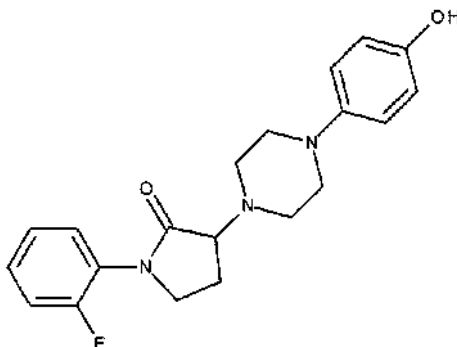
1. Un compuesto de la fórmula I



5

donde:

- 10 Ar¹ es fenilo o indanilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi;
 Ar² es fenilo sustituido con 1 sustituyente de OH y también sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi;
 X es un enlace o alquileo C₁-C₃;
 n es 1 o 2; y
 15 el anillo A es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homopiperidino u homopiperazino y está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, hidroxilo o alcoxi;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:



20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 1 y el anillo A es piperidino sustituido con 0-2 sustituyentes de halo.

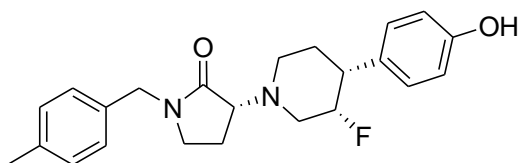
25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar² es p-hidroxifenilo.

30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es metileno.

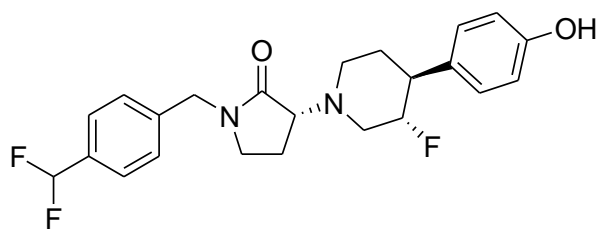
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

(R)-3-((3S,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



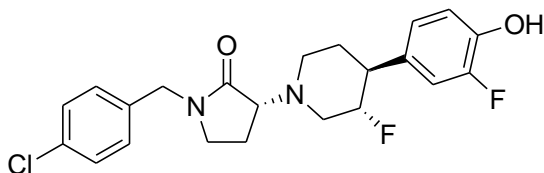
35

(R)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



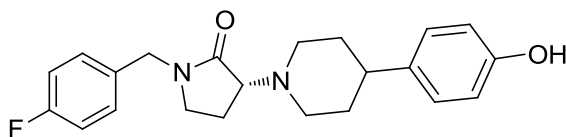
(*R*)-1-(4-(2,2-difluoroethyl)phenyl)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)piperidin-1-yl)pyrrolidin-2-one

5



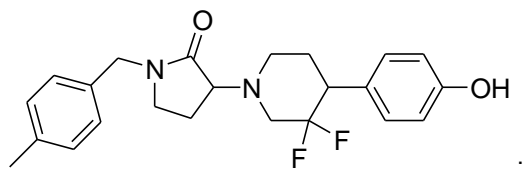
(*R*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-(4-hydroxyphenyl)piperidin-1-yl)pyrrolidin-2-one

10



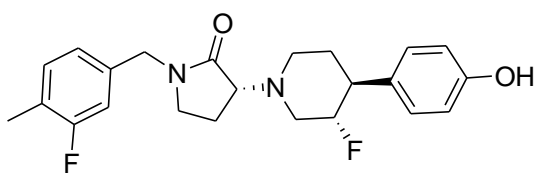
3-(3,3-difluoro-4-(4-hydroxyphenyl)piperidin-1-yl)-1-(4-methylphenyl)pyrrolidin-2-one

15



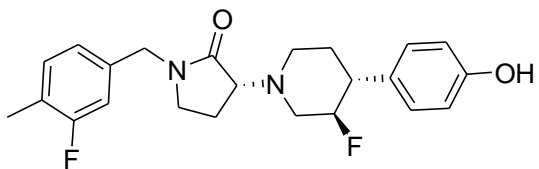
(*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hydroxyphenyl)piperidin-1-yl)-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)pyrrolidin-2-one

20

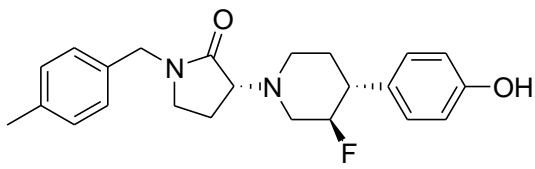


(*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hydroxyphenyl)piperidin-1-yl)-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)pyrrolidin-2-one

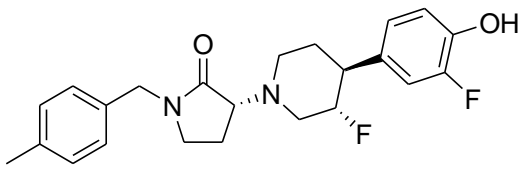
25



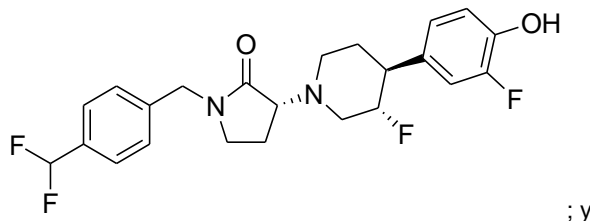
(*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hydroxyphenyl)piperidin-1-yl)-1-(4-methylphenyl)pyrrolidin-2-one



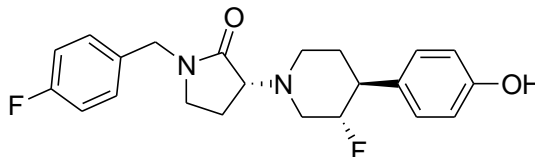
(R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



5 (R)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona

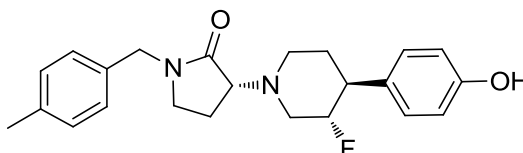


10 (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1: (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



20 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para el tratamiento de la depresión, la enfermedad de Alzheimer, el dolor neuropático o la enfermedad de Parkinson.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9 dirigido al tratamiento de la depresión.

11. El compuesto para el uso de la reivindicación 9 dirigido al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30

12. El compuesto para el uso de la reivindicación 9 dirigido al tratamiento del dolor neuropático.