

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 788**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 215/227** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 31/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015 PCT/JP2015/004371**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16031255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 15763096 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3186240**

54 Título: **Compuestos heterobíclicos y su uso para el tratamiento de tuberculosis**

30 Prioridad:

**28.08.2014 JP 2014174528**

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

**20.02.2020**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**SHIMIZU, HIROSHI;  
KAWANO, YOSHIKAZU;  
ISHIKAWA, SHUNPEI;  
UEMATSU, YUKITAKA;  
SHINOHARA, TOSHIO;  
ITOTANI, MOTOHIRO;  
HARAGUCHI, YOSHIKAZU;  
TAKEMURA, ISAO;  
KANESHIGE, ATSUNORI;  
NAKAI, YUYA;  
HARIGUCHI, NORIMITSU;  
HAYASHI, YOHEI y  
MATSUMOTO, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 743 788 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

Compuestos heterobíclicos y su uso para el tratamiento de tuberculosis

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico condensado.

**5 Técnica anterior**

La bacteria de la tuberculosis humana (*Mycobacterium tuberculosis*) es ampliamente conocida entre las micobacterias, se dice que la tercera parte de los seres humanos están infectados por ella. Se conocen *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii* y *Mycobacterium microti* por pertenecer al grupo de las bacterias de la tuberculosis como la bacteria de la tuberculosis humana, y se conocen como micobacterias que tienen patogenicidad contra el ser humano.

Se ha recomendado la quimioterapia de múltiple fármacos durante 6 meses como un tratamiento para estas bacterias de la tuberculosis. Una terapia típica comprende un tratamiento con 4 agentes de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (o estreptomycin) durante los primeros 2 meses; y un tratamiento con 2 agentes de rifampicina e isoniazida durante los restantes 4 meses.

15 Sin embargo, se ha señalado que el cumplimiento de la medicación en el tratamiento para la tuberculosis es malo debido a que dicho tratamiento de largo plazo y los efectos adversos de los fármacos usados frecuentemente provocan la interrupción del tratamiento.

Se ha informado de los efectos adversos de estos fármacos (Literatura no patente 1 y 2), por ejemplo, la rifampicina tiene trastorno hepático, síndrome de la gripe, alergia a fármacos y contraindicación al uso de combinación con otros fármacos provocado por las enzimas relacionadas con P450; la isoniazida tiene neuropatía periférica y trastorno hepático grave inducido con un uso de combinación con rifampicina; el etambutol tiene pérdida visual provocada por trastorno del nervio óptico; la estreptomycin tiene sordera parcial provocada por participación del octavo nervio craneal; la pirazinamida tiene trastorno hepático, ataque de gota asociado al nivel de ácido úrico, y vómitos. Entre los efectos adversos de los 5 agentes anteriormente usados como fármaco de primera línea, en particular, la hepatotoxicidad comúnmente provocada por la rifampicina, isoniazida y pirazinamida se conoce como el efecto adverso más frecuente.

Se ha informado de hecho que los casos en los que no se puede llevar a cabo la quimioterapia estándar debido a los efectos adversos representan 70 % de los casos en los que la administración de fármaco se interrumpe (aproximadamente 23 %, 52 casos) del total (el total de 228 casos hospitalarios sondeados) (Literatura no patente 3).

Han aumentando recientemente las bacterias de la tuberculosis resistentes a agentes antituberculosos, las bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos, por ejemplo, que ha dificultado el tratamiento de la tuberculosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado que entre los que han sido infectados con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) resistentes a los potentes rifampicina y isoniazida, se han desarrollado recientemente 450.000 casos y 170.000 personas han muerto al año, y se estima que los pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos son 1.500.000 en el mundo. Se ha identificado una tuberculosis ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB) que ha sido resistente a muchos fármacos, que ha llegado a ser una amenaza para la salud pública en el mundo (Literatura no patente 4).

Se sospecha que la tercera parte de los que han sido infectados por VIH en el mundo han sido co-infectados con tuberculosis aún cuando no avanza a tuberculosis activa (Literatura no patente 5). La co-infección de VIH y tuberculosis es mortal, ya que una enfermedad puede acelerar la progresión de la otra enfermedad y la tuberculosis puede avanzar fácilmente a tuberculosis activa. En 2012, aproximadamente 320.000 personas murieron de tuberculosis asociada a VIH, que significa que aproximadamente 25 % de las muertes de personas infectadas por VIH fueron provocadas por la tuberculosis. También se ha informado que los pacientes infectados por tanto VIH como tuberculosis pueden desarrollar tuberculosis con un riesgo de 20 a 37 más alto que el usual (Literatura no patente 6).

La Sociedad Torácica Americana y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han informado recientemente del concepto de que el estado de portador en sí de las bacterias de la tuberculosis es una posible enfermedad aún cuando no se desarrolle en tuberculosis, y se ha establecido la utilidad de tratamiento activo para pacientes con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

En vista de las actuales circunstancias, un perfil deseado para agentes antituberculosos incluye (1) aquellos eficaces para las bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos, (2) aquellos que permiten una quimioterapia de corto plazo, (3) aquellos con menos efectos adversos, (4) aquellos eficaces para infección por tuberculosis latente (LTBI).

Se conocen *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*, que son bacterias responsables de aumentar recientemente el síntoma de MAC (síntoma del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*), así como otras micobacterias no tuberculosas tales como *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium smegmatis* y *Mycobacterium aurum*, como bacterias que tienen patogenicidad en el ser humano.

Una quimioterapia típica del síntoma de MAC de pulmón es la politerapia basada en tres fármacos de rifampicina, etambutol y claritromicina, y se usa estreptomina o kanamicina, si se necesitan, en combinación. Otro tratamiento para el síntoma de micobacterias no tuberculosas incluye actualmente el uso de combinación con un agente antituberculoso tal como rifampicina, isoniazida, etambutol, estreptomina, kanamicina, un agente terapéutico para infección bacteriana común tal como un nuevo agente de quinolona, un agente antibacteriano de macrólido, un agente antibacteriano de aminoglucósido y un agente antibacteriano de tetraciclina.

Sin embargo, se ha informado que el tratamiento para micobacterias no tuberculosas necesita una medicación a plazo más largo que aquella en infección bacteriana común, el tratamiento tiende a volverse resistente, y algunos han producido la muerte. Para resolver las circunstancias, se desea un desarrollo de fármacos más potentes.

Por ejemplo, la Literatura de patentes 1 desvela que compuestos de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro[2,1-b]imidazopirano tienen una actividad bactericida contra bacterias de la tuberculosis (cepa H37Rv) y bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos *in vitro* y un efecto terapéutico en la administración por vía oral para un modelo animal infectado por tuberculosis, y así son útiles como un agente antituberculoso.

Las Literaturas de patentes 2 y 3 desvelan que los compuestos de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol tienen una actividad bactericida contra bacterias de la tuberculosis, bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos y micobacterias atípicas.

La Literatura de patentes 4 desvela que se pueden usar compuestos de nitroimidazooxazina y nitroimidazooxazol como un medicamento contra bacterias de la tuberculosis humana (*Mycobacterium tuberculosis*).

Las Literaturas de patentes 5 desvelan que los compuestos de 6,7-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazina tienen una excelente actividad bactericida contra bacterias de la tuberculosis y bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos.

Los compuestos desvelados en las referencias anteriores, sin embargo, se diferencian estructuralmente y no son similares al compuesto de la presente invención.

## Lista de referencias

### Literatura de patentes

[PTL 1] WO 97/01562 (JP-A-11-508270)

[PTL 2] JP-A-2004-149527

35 [PTL 3] JP-A-2005-320316

[PTL 4] WO 2011/014776

[PTL 5] WO 2012/141338

### Literatura no patente

40 [NPL 1] A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 por Lippincott Williams & Wilkins, impreso en EE.UU., ISBN 0-7817-1749-3

[NPL 2] Kekkaku 2nd edition, Fumiyuki Kuze, Takahide Izumi, Igaku-shoin 1992

[NPL 3] Kekkaku Vol. 74: 77-82, 1999

[NPL 4] Global tuberculosis report 2013

[NPL 5] The Internet Journal of Pulmonary Medicine 2008: Volumen 10 Número 1

45 [NPL 6] The Global Plan To Stop TB 2011-2015

El documento de patente WO 2010/004347 describe compuestos heterocíclicos de una cierta fórmula, que son agonistas de GPCR (GPR119) y son útiles para el tratamiento de diabetes y obesidad.

El documento de patente WO 2005/042542 se refiere a un compuesto de 2,3-dihidro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol de una cierta fórmula, que tiene una excelente acción bactericida contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiples fármacos y bacterias acidorresistentes atípicas.

5 El documento de patente WO 2010/045987 describe compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno y su uso como antibacterianos.

**Sumario de la invención**

**Problema técnico**

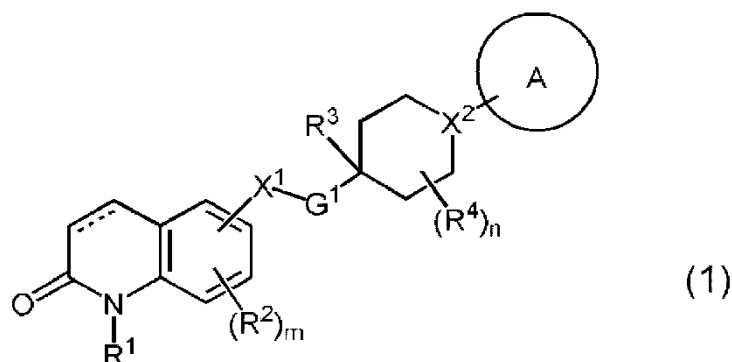
10 Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tengan una excelente actividad antibacteriana contra bacterias de la tuberculosis y bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos. Es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tengan una excelente actividad antibacteriana contra micobacterias no tuberculosas.

**Solución al problema**

15 Los presentes inventores han logrado la síntesis de novedosos compuestos heterocíclicos condensados que tienen una excelente actividad bactericida contra bacterias de la tuberculosis, bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos y micobacterias no tuberculosas como resultado de amplios estudios para resolver el problema.

La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este hallazgo.

En un aspecto, la presente invención incluye un compuesto de la fórmula general (1) para su uso para diagnosticar, prevenir y/o tratar tuberculosis:



20 o una sal del mismo, en donde el resto:



representa un enlace sencillo o doble enlace; y

en donde R<sup>1</sup> es

- (1) hidrógeno,
- 25 (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente o
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es

- (1) halógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,
- 30 (3) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o
- (5) hidroxí;

m es un número entero de 0 a 3;

a condición de que cuando m sea 2 o 3, R<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí;

X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(R<sup>5</sup>)-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> es

- 5
- (1) hidrógeno,
  - (2) alquilo C<sub>1-6</sub> o
  - (3) alcanoílo C<sub>1-7</sub>;

G<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es

- 10
- (1) hidrógeno,
  - (2) carboxi,
  - (3) halógeno,
  - (4) alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede tener uno o más hidroxí,
  - (5) ciano,
  - (6) amino que puede tener uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de:

- 15
- (a) alquilo C<sub>1-6</sub> y
  - (b) -C(=O)-R<sup>6</sup> o
  - (7) -O-R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> es

- 20
- (1) alcoxi C<sub>1-6</sub> o
  - (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> puede tener amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente;

R<sup>7</sup> es

- 25
- (1) hidrógeno,
  - (2) amino,
  - (3) alcanoílo C<sub>1-7</sub> o
  - (4) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es

- 30
- (1) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,
  - (2) halógeno,
  - (3) ciano,
  - (4) alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (5) oxo,
  - (6) -O-R<sup>8</sup> o
  - (7) -O-C(=O)-R<sup>9</sup>;

35

R<sup>8</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(3) -PH(=O)OH o

(4) bencilo que puede tener uno o más del mismo alcoxi C<sub>1-6</sub> o diferente;

R<sup>9</sup> es

(1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

5

(2) -G<sup>2</sup>-COOH,

(3) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,

(4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o

(5) pirazinilo;

G<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1-6</sub>;

10

n es un número entero de 0 a 8;

a condición de que cuando n sea 2 o más, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y G<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

X<sup>2</sup> es N o CH;

15

a condición de que cuando X<sup>2</sup> sea CH, H del grupo se pueda sustituir con R<sup>4</sup> que se define como antes, en donde múltiples R<sup>4</sup>s en la fórmula (1) pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

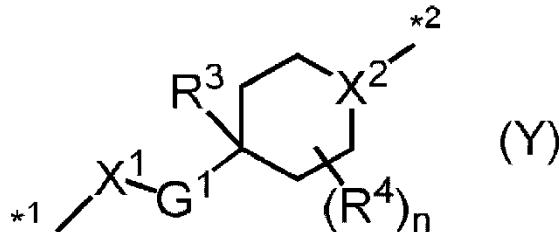
el anillo A es

(1) arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o

(2) heterociclilo que puede tener uno o más sustituyentes; que se denomina en lo sucesivo el Compuesto (1).

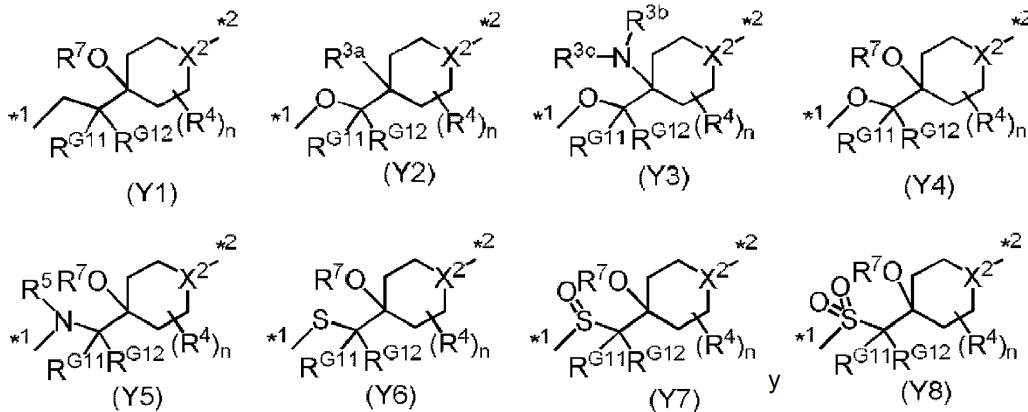
20

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos como se han definido anteriormente, en donde la estructura parcial (Y):



en donde \*1 es el punto de unión a la estructura parcial de la fórmula (X); \*2 es el punto de unión al anillo A; y los otros símbolos son como se definen para el Compuesto (1), es una cualquiera de las estructuras seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Y1) a (Y8):

25



en donde R<sup>3a</sup> es (1) hidrógeno, (2) carboxi, (3) halógeno, (4) alquilo inferior que puede tener uno o más hidroxilo, o (5) ciano;

$R^{3b}$  y  $R^{3c}$  son cada uno independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo inferior, o (3)  $-C(=O)-R^6$ ;

$R^{G11}$  y  $R^{G12}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

el número total de átomos de carbono en  $R^{G11}$  y  $R^{G12}$  es 0 a 5; y

otros símbolos son como se definen en para el Compuesto 1.

## 5 Efectos ventajosos de la invención

El Compuesto (1) en la presente invención tiene actividades específicas, en particular contra micobacterias (tales como el género bacteriano de la tuberculosis y el género micobacteriano no tuberculoso), y también tiene excelentes actividades contra bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos.

10 El Compuesto (1) en la presente invención no muestra solo actividades *in vitro*, sino también actividades *in vivo* en la administración por vía oral debido a que el compuesto administrado se distribuye favorablemente en tejidos de pulmón que son el órgano primario infectado con la enfermedad infecciosa micobacteriana.

El Compuesto (1) en la presente invención no induce diarrea como se observa en los agentes antibacterianos conocidos con un amplio espectro para bacterias comunes tales como bacterias Gram-positivas y bacterias Gram-negativas, y así puede llegar a ser una sustancia medicinal que permite administración a largo plazo.

15 El Compuesto (1) en la presente invención es eficaz para bacterias parasitarias intracelulares tales como bacterias de la tuberculosis de origen humano que es parasitarias en macrófagos, y tienen una actividad bactericida más fuerte en una baja concentración incluso en una prueba bactericida que los agentes antituberculosos convencionales. Así se espera que se reduzca la tasa de recaída en tuberculosis, que con el tiempo permite una quimioterapia de corto plazo.

20 El Compuesto (1) en la presente invención muestra una baja actividad inhibitoria contra una enzima metabolizante de fármacos, una baja posibilidad para una inducción enzimática de CYP3A y baja preocupación sobre la interacción de fármacos. Así, se espera que el compuesto sea para uso de combinación con fármacos convencionales o fármacos para VIH.

25 Además, el Compuesto (1) tiene una menor toxicidad que los fármacos convencionales, y por tanto, también se espera que el compuesto sea para uso a largo plazo en el tratamiento de tuberculosis latente.

## Descripción de realizaciones

Las expresiones y términos usados en el presente documento se describen en detalle como sigue.

30 Los ejemplos de "alquilo inferior" incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y en particular incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

Los ejemplos de "alqueno inferior" incluyen grupos alqueno de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 dobles enlaces, e incluyen, por ejemplo, vinilo (etenilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

35 Los ejemplos de "alquino inferior" incluyen grupos alquino de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 triples enlaces, e incluyen, por ejemplo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

40 Los ejemplos de "alcoxi inferior" incluyen grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi.

Los ejemplos de "alquenoiloxi inferior" incluyen grupos alquenoiloxi de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 dobles enlaces, e incluyen, por ejemplo, viniloxi (eteniloxi), 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 4-metil-3-penteniloxi, 1-hexeniloxi, 3-hexeniloxi y 5-hexeniloxi.

45 Los ejemplos de "alquinoiloxi inferior" incluyen grupos alquinoiloxi de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 triples enlaces, e incluyen, por ejemplo, etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, 1-butiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, 1-pentiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi, 1-hexiniloxi, 2-hexiniloxi, 3-hexiniloxi, 4-hexiniloxi y 5-hexiniloxi.

- Los ejemplos de "alcanoílo inferior" incluyen grupos alcanoílo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 7 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, terc-butilcarbonilo y hexanoílo.
- 5 Los ejemplos de "alquenil inferior-carbonilo" incluyen grupos alquenilcarbonilo de cadena lineal o ramificada que tienen 3 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 dobles enlaces, e incluyen, por ejemplo, vinilcarbonilo (etenilcarbonilo), 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, 2-metil-1-propenilcarbonilo, 1-butenilcarbonilo, 2-butenilcarbonilo, 3-butenilcarbonilo, 3-metil-2-butenilcarbonilo, 1-pentenilcarbonilo, 2-pentenilcarbonilo, 3-pentenilcarbonilo, 4-pentenilcarbonilo, 4-metil-3-pentenilcarbonilo, 1-hexenilcarbonilo, 3-hexenilcarbonilo y 5-hexenilcarbonilo.
- 10 Los ejemplos de "alquinil inferior-carbonilo" incluyen grupos alquinilcarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene 3 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 triples enlaces, e incluyen, por ejemplo, etinilcarbonilo, 1-propinilcarbonilo, 2-propinilcarbonilo, 1-butinilcarbonilo, 2-butinilcarbonilo, 3-butinilcarbonilo, 1-pentinilcarbonilo, 2-pentinilcarbonilo, 3-pentinilcarbonilo, 4-pentinilcarbonilo, 1-hexinilcarbonilo, 2-hexinilcarbonilo, 3-hexinilcarbonilo, 4-hexinilcarbonilo y 5-hexinilcarbonilo.
- 15 Los ejemplos de "alcanoiloxi inferior" incluyen grupos alcanoiloxi de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 7 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pentanoiloxi, terc-butilcarboniloxi y hexanoiloxi.
- Los ejemplos de "alcoxi inferior-carbonilo" incluyen grupos alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 7 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.
- 20 Los ejemplos de "alquil inferior-sulfanilo" incluyen grupos alquilsulfanilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, terc-butilsulfanilo, pentilsulfanilo y hexilsulfanilo.
- Los ejemplos de "alquil inferior-sulfinilo" incluyen grupos alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, terc-butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo.
- 25 Los ejemplos de "alquil inferior-sulfonilo" incluyen grupos alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.
- 30 Los ejemplos de "cicloalquilo inferior" incluyen grupos cicloalquilo que tienen 3 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- Los ejemplos de "cicloalquenilo inferior" incluyen grupos cicloalquenilo que tienen 3 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo y 3-ciclohexenilo.
- Los ejemplos de "cicloalcoxi inferior" incluyen grupos cicloalcoxi que tienen 3 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.
- 35 Los ejemplos de "cicloalqueniloxi inferior" incluyen grupos cicloalqueniloxi que tienen 3 a 6 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, 2-ciclopenteniloxi, 3-ciclopenteniloxi, 2-ciclohexeniloxi y 3-ciclohexeniloxi.
- Los ejemplos de "cicloalquil inferior-carbonilo" incluyen grupos cicloalquilcarbonilo que tienen 4 a 7 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.
- 40 Los ejemplos de "cicloalcoxi inferior-carbonilo" incluyen grupos cicloalcoxicarbonilo que tienen 4 a 7 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo y ciclohexiloxicarbonilo.
- Los ejemplos de "arilo" incluyen grupos de hidrocarburo aromático mono-, bi- o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.
- 45 Los ejemplos de "ariloxi" incluyen grupos oxi de hidrocarburo aromático mono-, bi- o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, antriloxi y fenantriloxi.
- Los ejemplos de "arilcarbonilo" incluyen grupos carbonilo de hidrocarburo aromático mono-, bi-, o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, antrilcarbonilo y fenantrilcarbonilo.
- Los ejemplos de "ariloxicarbonilo" incluyen grupos oxicarbonilo de hidrocarburo aromático mono-, bi-, o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, antriloxicarbonilo y fenantriloxicarbonilo.



Los ejemplos de "aralquilo" incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 3 átomos de carbono que están sustituidos con grupos de hidrocarburo aromático mono-, bi-, o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

5 Los ejemplos de "aralquiloxi" incluyen grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 3 átomos de carbono que están sustituidos con grupos de hidrocarburo aromático mono-, bi-, o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, benciloxi, 1-feniletiloxi, 2-feniletiloxi, 1-naftilmetiloxi y 2-naftilmetiloxi.

Los ejemplos de "aralquilcarbonilo" incluyen grupos alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 4 átomos de carbono que están sustituidos con grupos de hidrocarburo aromático mono-, bi-, o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, bencilcarbonilo, 1-feniletilcarbonilo, 2-feniletilcarbonilo, 1-naftilmetilcarbonilo y 2-naftilmetilcarbonilo.

10 Los ejemplos de "aralquiloxicarbonilo" incluyen grupos alquiloxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tienen 2 a 4 átomos de carbono que están sustituidos con grupos de hidrocarburo aromático mono-, bi-, o tri-cíclico, e incluyen, por ejemplo, benciloxicarbonilo, 1-feniletiloxicarbonilo, 2-feniletiloxicarbonilo, 1-naftilmetiloxicarbonilo, 2-naftilmetiloxicarbonilo y bifenilmetiloxicarbonilo.

15 Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen grupos heterociclilo saturados o insaturados monocíclicos o policíclico (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos, forma espiro o forma biciclo) que comprenden al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1 a 5) seleccionado como átomo constituyente de anillo de átomo de oxígeno, átomo de azufre (que puede formar sulfóxido) y átomo de nitrógeno (que puede formar óxido de amina), además átomos de carbono y, por ejemplo, incluyen:

20 (a) grupos heteromonocíclicos de 3 a 8 miembros (preferentemente 5 o 6 miembros) saturados o insaturados que comprenden 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, N-óxido piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidrotriazinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azepanilo, 1,4-diazepanilo;

25 (b) grupos heterociclilo condensados de 7 a 12 miembros saturados o insaturados que comprenden 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, decahidroquinolilo, indolilo, dihidroindolilo, isoindolilo, indolizino, benzoimidazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, quinolilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, carboestirilo, dihidrocarboestirilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo, dihidrotriazolopiridazinilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirazolopiridilo, tetrahidropiridoindolilo;

30 (c) grupos heteromonocíclicos de 3 a 8 miembros (preferentemente 5 o 6 miembros) saturados o insaturados que comprenden 1 o 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, furilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, dioxanilo;

(d) grupos heterociclilo condensados de 7 a 12 miembros saturados o insaturados que comprenden 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, cromanilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo;

35 (e) grupos heteromonocíclicos de 3 a 8 miembros (preferentemente 5 o 6 miembros) saturados o insaturados que comprenden 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, morfolinilo;

(f) grupos heterociclilo condensados de 7 a 12 miembros saturados o insaturados que comprenden 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzoisoxazolilo, dihidrobenzooxazinilo, furopiridilo, furopirrolilo;

40 (g) grupos heteromonocíclicos de 3 a 8 miembros (preferentemente 5 o 6 miembros) saturados o insaturados que comprenden 1 o 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tiazolidinilo;

(h) grupos heterociclilo condensados de 7 a 12 miembros saturados o insaturados que comprenden 1 o 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo, imidazotiazolilo, dihidroimidazotiazolilo, tienopirazinilo;

45 (i) grupos heteromonocíclicos de 3 a 8 miembros (preferentemente 5 o 6 miembros) saturados o insaturados que comprenden 1 átomo de azufre, por ejemplo, tienilo;

(j) grupos heterociclilo condensados de 7 a 12 miembros saturados o insaturados que comprenden 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo;

50 (k) grupos espiro heterocíclicos de 7 a 12 miembros saturados o insaturados, por ejemplo, azaespiroundecanilo; y

(l) grupos heterociclilo bicíclicos de 7 a 12 miembros saturados o insaturados, por ejemplo, azabicciclocloctanilo.

"Heterociclioxi" se refiere a un grupo de "(heterocicli)-O-", y ejemplos del grupo heterocicliilo incluyen grupos como se ilustran anteriormente en "heterocicliilo".

"Heterociclicarbonilo" se refiere a un grupo de "(heterocicli)-CO-", y ejemplos del grupo heterocicliilo incluyen grupos como se ilustran anteriormente en "heterocicliilo".

- 5 "Heterociclioxicarbonilo" se refiere a un grupo de "(heterocicli)-O-CO-", y ejemplos de heterocicliilo incluyen grupos como se ilustran anteriormente en "heterocicliilo".

Los ejemplos de "mono- o di-alquil inferior-amino" incluyen grupos amino que están mono- o di-sustituídos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y por ejemplo, incluyen grupos mono-alquil inferior-amino tales como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, y terc-butilamino; grupos di-alquil inferior-amino tales como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di-sec-butilamino, di-terc-butilamino y N-etil-N-metilamino.

10

Los ejemplos de "mono- o di-alcanoil inferior-amino" incluyen grupos amino que están mono- o di-sustituídos con grupos alcanoil de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, grupos mono-alcanoil inferior-amino tales como formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pentanoilamino, terc-butilcarbonilamino y hexanoilamino; grupos di-alcanoil inferior-amino tales como diformilamino, diacetilamino, dipropionilamino, dibutirilamino, diisobutirilamino, dipentanoilamino, di-terc-butilcarbonilamino y dihexanoilamino.

15

Los ejemplos de "tri-alquil inferior-sililo" incluyen grupos sililo que están tri-sustituídos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo.

20

Los ejemplos de "alquileo inferior" incluyen grupos alquileo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-(\text{CH}_2)_6-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

25

Los ejemplos de "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión " $\beta$  que puede tener  $\alpha$ " significa que  $\beta$  se puede sustituir con al menos un  $\alpha$  (normalmente 1 a 10, preferentemente 1 a 6, más preferentemente 1 a 3, y 1 o 2 en el caso en el que  $\beta$  sea amino o carbamoilo), siendo cada  $\beta$  desplazable en las mismas posiciones o diferentes.

30

Los ejemplos de "sustituyente" en la expresión "puede tener uno o más sustituyentes" incluyen grupos independientemente seleccionados de:

- (A) halógeno,
- (B) ciano,
- 35 (C) nitro,
- (D) hidroxilo,
- (E) carboxi,
- (F) sulfuro,
- (G) sulfanilo,
- 40 (H) alquilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),
- (I) alqueno inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),
- (J) alquino inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),
- (K) alcoxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),
- (L) alquenoiloxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),
- 45 (M) alquinoiloxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),
- (N) alcanoil inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),

- (O) alquenil inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),  
 (P) alquinil inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),  
 (Q) alcanoiloxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),  
 (R) alcoxi inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),  
 5 (S) alquil inferior-sulfanilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),  
 (T) alquil inferior-sulfinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),  
 (U) alquil inferior-sulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib),  
 (V) cicloalquilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 10 (W) cicloalcoxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 (X) cicloalquenilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 15 (Y) cicloalqueniloxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 (Z) cicloalquil inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 (AA) grupo cicloalcoxi inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 20 (BB) arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 (CC) ariloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 (DD) arilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 (EE) ariloxicarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 (FF) aralquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 25 (GG) aralquiloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 (HH) aralquilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 (II) aralquiloxicarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic),  
 (JJ) heterociclilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 (KK) heterocicliloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 30 (LL) heterocicliicarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 (MM) heterocicliiloxicarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib), (Ic) y oxo,  
 (NN) amino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ic), y  
 35 (OO) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ic).

El número de cualquier sustituyente en el Compuesto (1) no está limitado, en tanto que sea químicamente aplicable, a menos que se especifique de otro modo.

El "grupo (Ia)" incluye sustituyentes seleccionados de:

- (a) alcanóilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),  
 40 (b) alquenil inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),  
 (c) alquinil inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),

- (d) alcoxi inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- (e) alquil inferior-sulfanilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- (f) alquil inferior-sulfinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- (g) alquil inferior-sulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- 5 (h) cicloalquilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,
- (i) cicloalcoxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,
- 10 (j) cicloalqueno inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,
- (k) cicloalquil inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,
- (l) cicloalcoxi inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,
- 15 (m) arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- (n) arilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- (o) ariloxicarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- (p) aralquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- (q) aralquilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- 20 (r) aralquioxicarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- (s) heterociclilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,
- (t) heterocicilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,
- 25 (v) heterociciloxicarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo, y
- (w) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIc).

El "grupo (Ib)" incluye sustituyentes seleccionados de:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- 30 (c) nitro,
- (d) hidroxilo,
- (e) carboxilo,
- (f) sulfo,
- (g) sulfanilo,
- 35 (h) alcoxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- (i) alqueno inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- (j) alquinoxio inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- (k) alcaniloxio inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- 40 (l) cicloalqueno inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo,

- (m) ariloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- (n) aralquiloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb) y (IIc),
- (o) heterocicliloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa), (IIb), (IIc) y oxo, y
- (p) amino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIc).

5 El "grupo (Ic)" incluye sustituyentes seleccionados de:

- (a) alquilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb),
- (b) alquenilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb), y
- (c) alquinilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (IIa) y (IIb).

10 El "grupo (IIa)" incluye sustituyentes seleccionados de alcanóilo inferior, alquenil inferior-carbonilo, alquinil inferior-carbonilo, alcoxi inferior-carbonilo, alquil inferior-sulfonilo, cicloalquilo inferior, cicloalcoxi inferior, cicloalquenilo inferior, cicloalquil inferior-carbonilo, cicloalcoxi inferior-carbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralquilo, aralquilcarbonilo, aralquiloxicarbonilo, heterociclilo, heterocicliloxicarbonilo, mono- o di-alcanoil inferior-carbamoilo y mono- o di-alquil inferior-carbamoilo.

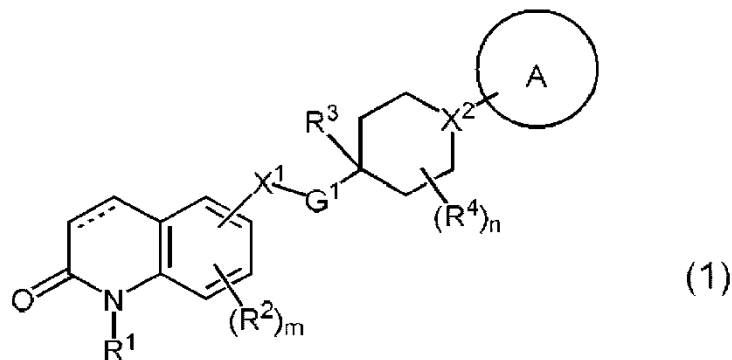
15 El "grupo (IIb)" incluye sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, sulfo, sulfanilo, amino, alcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, alquil inferior-sulfanilo, alquil inferior-sulfinilo, cicloalquenilo inferior, ariloxi, aralquiloxi, heterocicliloxi, mono- o di-alquil inferior-amino y mono- o di-alcanoil inferior-amino.

El "grupo (IIc)" incluye sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, alquenilo inferior y alquinilo inferior.

Cada uno de los símbolos y estructuras en la fórmula general (1) se explica con detalle como sigue.

20 En un aspecto, la presente invención incluye las siguientes realizaciones:

[1] Un compuesto de la fórmula general (1) para su uso para diagnosticar, prevenir y/o tratar tuberculosis:



o una sal del mismo, en donde el resto:



25 representa un enlace sencillo o doble enlace; y

en donde R<sup>1</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente o
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>2</sup> es

- (1) halógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,

- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o  
 (5) hidroxí;  
 m es un número entero de 0 a 3;  
 5 a condición de que cuando m sea 2 o 3, R<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí;  
 X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(R<sup>5</sup>)-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;
- R<sup>5</sup> es  
 (1) hidrógeno,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub> o  
 10 (3) alcanóilo C<sub>1-7</sub>;
- G1 es alquileno C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>3</sup> es  
 (1) hidrógeno,  
 (2) carboxi,  
 15 (3) halógeno,  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede tener uno o más hidroxí,  
 (5) ciano,  
 (6) amino que puede tener uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de:  
 (a) alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 20 (b) -C(=O)-R<sup>6</sup> o  
 (7) -O-R<sup>7</sup>;
- R<sup>6</sup> es  
 (1) alcoxi C<sub>1-6</sub> o  
 25 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> puede tener amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente;
- R<sup>7</sup> es  
 (1) hidrógeno,  
 (2) amino,  
 (3) alcanóilo C<sub>1-7</sub> o  
 30 (4) alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>4</sup> es  
 (1) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,  
 (2) halógeno,  
 (3) ciano,  
 35 (4) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (5) oxo,  
 (6) -O-R<sup>8</sup> o

(7)  $-O-C(=O)-R^9$ ;

$R^8$  es

(1) hidrógeno,

(2) alquilo  $C_{1-6}$ ,

5 (3)  $-PH(=O)OH$  o

(4) bencilo que puede tener uno o más del mismo alcoxi  $C_{1-6}$  o diferente;

$R^9$  es

(1) alquilo  $C_{1-6}$ ,

(2)  $-G^2-COOH$ ,

10 (3) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo  $C_{1-6}$  o diferente,

(4) alcoxi  $C_{1-6}$  o

(5) pirazinilo;

$G^2$  es alquileno  $C_{1-6}$ ;

$n$  es un número entero de 0 a 8;

15 a condición de que cuando  $n$  sea 2 o más, cada uno de  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $G^2$  puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

$X^2$  es N o CH;

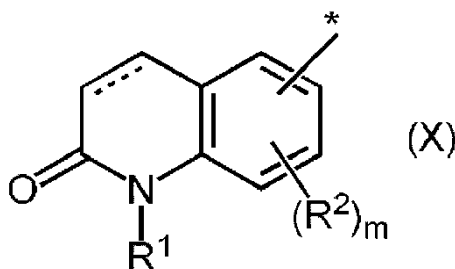
a condición de que cuando  $X^2$  sea CH, H del grupo se pueda sustituir con  $R^4$  que se define como antes, en donde múltiples  $R^4$ s en la fórmula (1) pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

20 el anillo A es

(1) arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o

(2) heterocicliilo que puede tener uno o más sustituyentes.

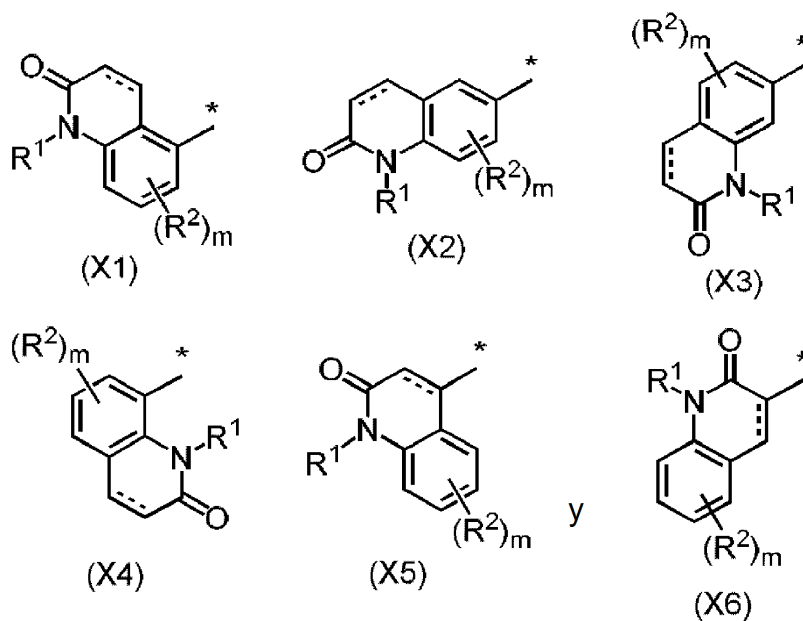
[2] El compuesto para su uso según [1], o una sal del mismo, en donde una estructura parcial (X) de la fórmula (1) se representa por la siguiente estructura parcial:



25

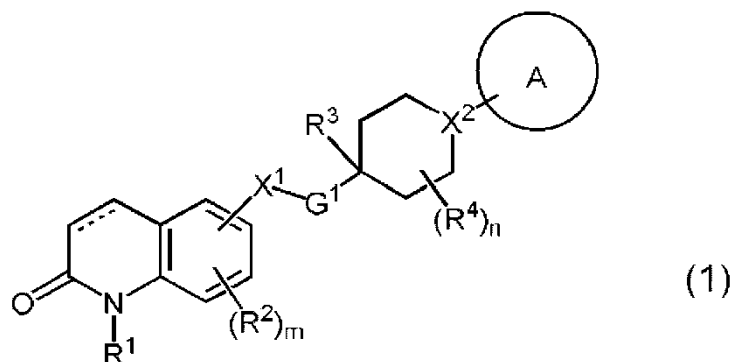
en donde \* es el punto de unión a  $X^1$ ; y los otros símbolos son como se definen en [1], y

la estructura parcial (X) es una cualquiera de las estructuras seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (X1) a (X6):



en donde los símbolos son como se definen en lo anterior y en [1].

[3] Un compuesto de la fórmula general (1):



5

o una sal del mismo,

en donde el resto:



representa un enlace sencillo o doble enlace; y

10

en donde R<sup>1</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente o
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es

15

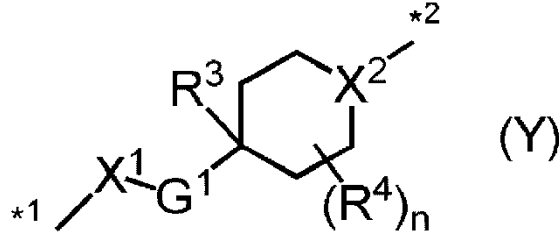
- (1) halógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o
- (5) hidroxí;



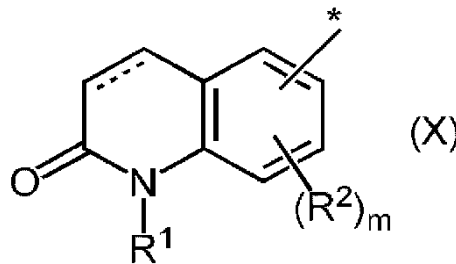
m es un número entero de 0 a 3;

a condición de que cuando m sea 2 o 3, R<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí;

una estructura parcial (Y) de la fórmula (1) se representa por la siguiente estructura parcial:

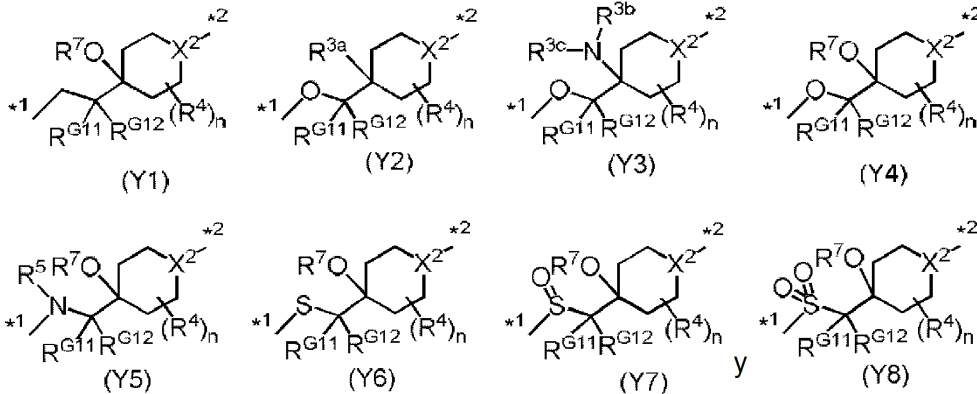


5 en donde \*1 es un punto de unión a una estructura parcial (X) de la fórmula (1) y \*2 es un punto de unión al anillo A, y la estructura parcial (X) de la fórmula (1) se representa por la siguiente estructura parcial:



en donde \* es un punto de unión a X<sup>1</sup>,

10 la estructura parcial (Y) es una cualquiera de las estructuras seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Y1) a (Y8):



en donde R<sup>3a</sup> es

- 15
- (1) hidrógeno,
  - (2) carboxi,
  - (3) halógeno,
  - (4) alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede tener uno o más hidroxilo, o
  - (5) ciano;

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> son cada uno independientemente

- 20
- (1) hidrógeno,
  - (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, o
  - (3) -C(=O)-R<sup>6</sup>;

## ES 2 743 788 T3

$R^{G11}$  y  $R^{G12}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
el número total de átomos de carbono en  $R^{G11}$  y  $R^{G12}$  es 0 a 5;

$R^5$  es

- 5
- (1) hidrógeno,
  - (2) alquilo  $C_{1-6}$  o
  - (3) alcanoílo  $C_{1-7}$ ;

$R^6$  es

- 10
- (1) alcoxi  $C_{1-6}$  o
  - (2) alquilo  $C_{1-6}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$  puede tener amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo  $C_{1-6}$  o diferente;

$R^7$  es

- 15
- (1) hidrógeno,
  - (2) amino,
  - (3) alcanoílo  $C_{1-7}$  o
  - (4) alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^4$  es

- 20
- (1) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo  $C_{1-6}$  o diferente,
  - (2) halógeno,
  - (3) ciano,
  - (4) alquilo  $C_{1-6}$ ,
  - (5) oxo,
  - (6)  $-O-R^8$  o
  - (7)  $-O-C(=O)-R^9$ ;

$R^8$  es

- 25
- (1) hidrógeno,
  - (2) alquilo  $C_{1-6}$ ,
  - (3)  $-PH(=O)OH$  o
  - (4) bencilo que puede tener uno o más del mismo alcoxi  $C_{1-6}$  o diferente;

$R^9$  es

- 30
- (1) alquilo  $C_{1-6}$ ,
  - (2)  $-G^2-COOH$ ,
  - (3) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo  $C_{1-6}$  o diferente,
  - (4) alcoxi  $C_{1-6}$  o
  - (5) pirazinilo;

35  $G^2$  es alquilenos  $C_{1-6}$ ;

n es un número entero de 0 a 8;

a condición de que cuando  $n$  sea 2 o más, cada uno de  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $G^2$  puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

$X^2$  es N o CH;

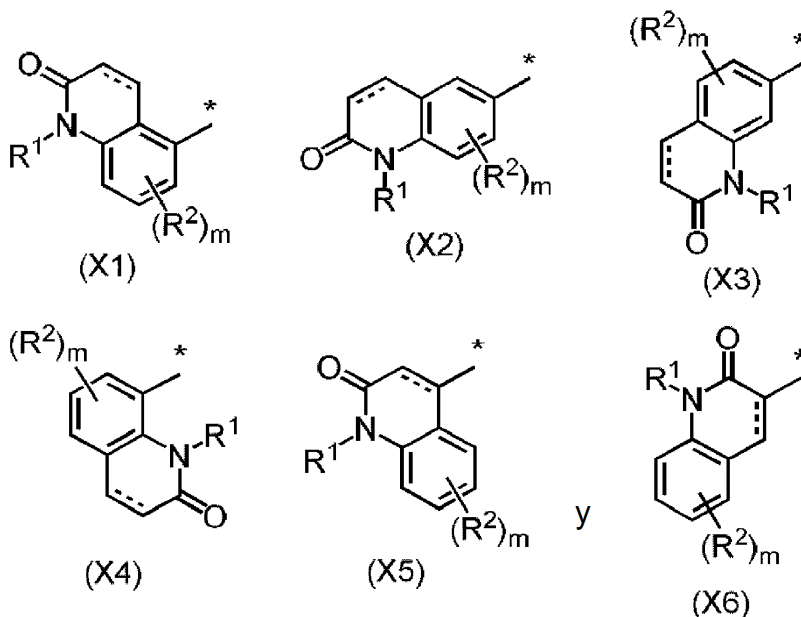
5 a condición de que cuando  $X^2$  sea CH, H del grupo se pueda sustituir con  $R^4$  que se define como antes, en donde múltiples  $R^4$ s en la fórmula (1) pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

el anillo A es

(1) arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o

(2) heterociclilo que puede tener uno o más sustituyentes.

10 [4] El compuesto de [3], o una sal del mismo, en donde la estructura parcial (X) es una cualquiera de las estructuras seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (X1) a (X6):



en donde los símbolos son como se definen en lo anterior y [3].

15 [5] El compuesto de cualquiera de [3] o [4], o una sal del mismo, en donde el anillo A es arilo o heterociclilo que puede tener 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de:

(a) halógeno;

(b) ciano;

(c) nitro;

(d) hidroxilo;

20 (e) alquilo  $C_{1-6}$  que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

(i) halógeno,

(ii) hidroxilo,

(iii) alcoxi  $C_{1-6}$ , y

(iv) ariloxi que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente;

25 (f) alcoxi  $C_{1-6}$  que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

(i) halógeno,

(ii) alcoxi  $C_{1-6}$  que puede tener uno o más del mismo alcoxi  $C_{1-6}$  o diferente,

(iii) ariloxi que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente,

(iv) heterocicilo que puede tener uno o más del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente, y

(v) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente;

(g) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

5

(h) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfanilo;

(i) arilo que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente;

(j) ariloxi; y

(k) aralquiloxi que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

(i) halógeno,

10

(ii) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente, y

(iii) alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente.

[6] El compuesto de uno cualquiera de [3] a [5], o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

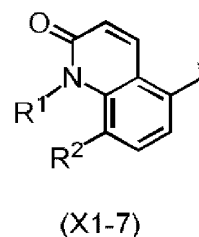
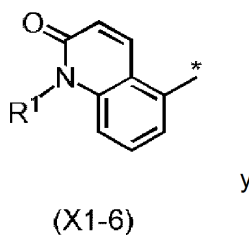
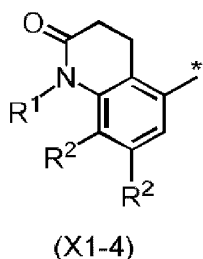
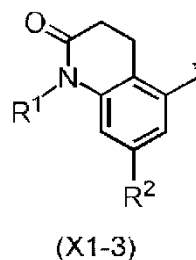
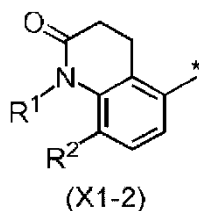
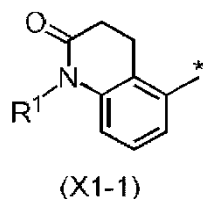
[7] El compuesto de uno cualquiera de [3] a [6], o una sal del mismo, en donde R<sup>2</sup> es halógeno.

[8] El compuesto de uno cualquiera de [3] a [7], o una sal del mismo, en donde m es 0, 1 o 2.

15

[9] El compuesto de uno cualquiera de [3] a [8], o una sal del mismo, en donde n es 0, 1 o 2.

[10] El compuesto de [3], o una sal del mismo, en donde la estructura parcial (X) es una estructura de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-6) y (X1-7):



20

en donde \* es el punto de unión a X<sup>1</sup>;

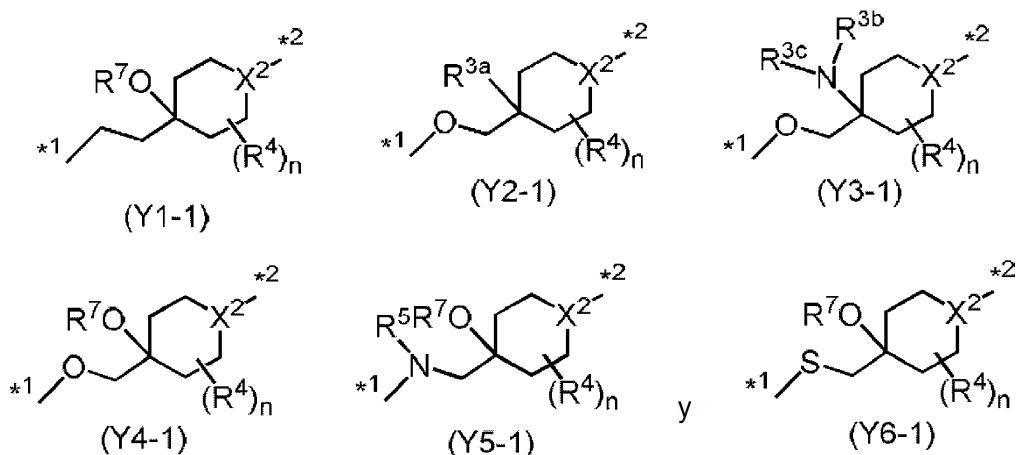
R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es un sustituyente seleccionado de (1) halógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>;

a condición de que cuando R<sup>2</sup> puedan ser múltiples, cada uno de ellos puedan ser diferentes entre sí;

25

la estructura parcial (Y) es una estructura de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y5-1) y (Y6-1):



en donde \*1 es el punto de unión a la estructura parcial (X);

\*2 es el punto de unión al anillo A;

5  $R^5$  es hidrógeno;

$R^{3a}$  es (1) hidrógeno o (2) halógeno;

$R^{3b}$  y  $R^{3c}$  son cada uno hidrógeno;

$R^7$  es hidrógeno;

$R^4$  es un sustituyente seleccionado de (1) halógeno, (2)  $-O-R^8$ , (3)  $-O-C(=O)-R^9$ , o (4) ciano;

10  $R^8$  es (1) hidrógeno o (2) alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^9$  es (1) alquilo  $C_{1-6}$  o (2) alcoxi  $C_{1-6}$ ;

n es un número entero de 0 a 2;

a condición de que cuando n sea 2, cada uno de  $R^4$ ,  $R^8$  y  $R^9$  puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

15  $X^2$  es N o CH;

a condición de que cuando  $X^2$  sea CH, H del grupo se pueda sustituir con  $R^4$  que se define como antes, en donde múltiples  $R^4$ s en la fórmula (1) pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

el anillo A es fenilo o piridilo que puede tener 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de:

(a) halógeno;

20 (b) alcoxi  $C_{1-6}$  que puede tener (i) halógeno y (ii) alcoxi  $C_{1-6}$ ; o

(c) aralquiloxi que puede tener uno o más del mismo alcoxi  $C_{1-6}$  o diferente que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente; o

quinolilo que puede tener 1 a 2 halógenos.

[11] El compuesto de [11], que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

25 5-{{4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-{{4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi}-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-{{4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi}-8-cloroquinolin-2(1H)-ona;

5-{{1-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-{{1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

30 5-{{1-(4-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

- 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]quinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5 8-fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]fenil)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 10 5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-7-fluoro-5-[[4-idrossi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 15 5-[[3S,4S]-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 20 5-[[3S,4S]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(3-bromo-6-cloroquinolin-2-il)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 25 5-[[3S,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4S]-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R\*,4R\*]-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona;
- 30 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-idrossipiperidin-4-il]metil]amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R\*,4R\*]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 35 5-[[3R,4S]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3S,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 40 5-[[3S,4S]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-idrossipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- etilcarbonato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-idrossipiperidin-3-ilo;

- acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo;
- 5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)sulfanil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-2-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etil]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[1R\*,2R\*,4R\*)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 10 5-5-[[1R,2R,4S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-trihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- trans-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo; y
- 5-5-[[trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal de los mismos.
- 15 [12] El compuesto de [3], que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 5-5-[[4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[1-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 20 5-5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[1-(4-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]quinolin-2(1H)-ona;
- 25 8-cloro-5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 30 5-5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-7-fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[3S,4R)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 35 5-5-[[3S,4S)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-5-[[3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 40 5-5-[[3S,4S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

- 5-{{(3R,4R)-1-(3-bromo-6-cloroquinolin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3R,4R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3S,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3R,4S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3R\*,4R\*)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}amino}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3R\*,4R\*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3R,4S)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3S,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(3S,4S)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- etilcarbonato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo;
- acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo;
- 5-{{[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}sulfanil}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{2-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etil}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metoxil}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(1R\*,2R\*,4R\*)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidroxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-{{(1R,2R,4S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-trihidroxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- trans-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo; y
- 5-{{trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
- [13] El compuesto de [3], que es 8-cloro-5-{{[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
- [14] El compuesto de [3], que es 8-cloro-5-{{[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
- [15] El compuesto de [3], que es 5-{{[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
- [16] El compuesto de [3], que es 5-{{[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.



- [17] El compuesto de [3], que es 5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
- [18] El compuesto de [3], que es 5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
- 5 [19] El compuesto de [3], que es 5-[[3(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
- [20] El compuesto de [3], que es 5-[[3(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
- 10 [21] El compuesto de [3], que es acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo, o una sal del mismo.
- [22] El compuesto de [3], que es acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo.
- [23] Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de uno cualquiera de [3] a [22], o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 [24] Un agente para diagnosticar, prevenir y/o tratar tuberculosis, que comprende el compuesto de uno cualquiera de [3] a [22], o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [25] El compuesto de uno cualquiera de [3] a [22], o una sal del mismo, para su uso de diagnóstico, prevención y/o tratamiento de tuberculosis.

En una realización, m es preferentemente 0, 1 o 2.

- 20 En otra realización,  $G^1$  es preferentemente  $-C(R^{G11})(R^{G12})-$ ; más preferentemente  $-CH_2-$  o  $-CH(CH_3)-$ .

En otra realización,  $R^{G11}$  y  $R^{G12}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y el número total de átomos de carbono en  $R^{G11}$  y  $R^{G12}$  es 0 a 5. Preferentemente,  $R^{G11}$  y  $R^{G12}$  son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; más preferentemente,  $R^{G11}$  es hidrógeno o metilo, y  $R^{G12}$  es hidrógeno.

- 25 Los ejemplos de  $-C(R^{G11})(R^{G12})-$  en  $G^1$  incluyen, por ejemplo,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ ,  $-C(CH_2CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ ,  $-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(CH(CH_3)_2)-$ ,  $-C(CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ ,  $-C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ .

En otra realización, n es preferentemente 0, 1 o 2.

El "arilo" de "(1) arilo que puede tener uno o más sustituyentes" en el anillo A es preferentemente (a1) fenilo.

- 30 El "heterociclilo" de "(2) heterociclilo que puede tener uno o más sustituyentes" en el anillo A se selecciona preferentemente de:

(a2) piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo),

(a3) N-óxido piridilo (por ejemplo, N-óxido piridin-2-ilo),

(a4) tienilo (por ejemplo, 3-tienilo),

(a5) quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 6-quinolilo),

- 35 (a6) isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo),

(a7) benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]tiofen-5-ilo),

(a8) quinoxalinilo (por ejemplo, 6-quinoxalinilo),

(a9) benzofurilo (por ejemplo, benzo[b]furano-5-ilo),

(a10) benzodioxolilo (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo),

- 40 (a11) benzooxazolilo (por ejemplo, 2-benzooxazolilo), y

(a12) benzoimidazolilo (por ejemplo, 2-benzoimidazolilo).

El anillo A es preferentemente arilo o heterociclilo, que es preferentemente un grupo seleccionado de lo anterior (a1) a (a12), pudiendo cada uno tener uno o más sustituyentes seleccionados de:

- (a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo);
- (b) ciano;
- (c) nitro;
- (d) hidroxilo;
- 5 (e) alquilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo);
- (f) alcoxi inferior que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, 2-(4-fluorofenoxi)etoxi, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilmetoxi, 2-(dimetilamino)etoxi);
- 10 (g) alcoxi inferior-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib) (por ejemplo, etoxicarbonilo);
- (h) alquil inferior-sulfanilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia) y (Ib) (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- 15 (i) arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic) (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo);
- (j) ariloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic) (por ejemplo, fenoxi); y
- (k) aralquiloxi que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos (Ia), (Ib) y (Ic) (por ejemplo, benciloxi, 4-fluorobenciloxi, 4-clorobenciloxi, 2,4-diclorobenciloxi, 4-(trifluorometil)benciloxi, 4-(trifluorometoxi)benciloxi).

El anillo A es más preferentemente arilo o heterociclilo, que es preferentemente un grupo seleccionado de lo anterior (a1) a (a12), pudiendo cada uno tener uno o más sustituyentes seleccionados de:

- (a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo);
- 25 (b) ciano;
- (c) nitro;
- (d) hidroxilo;
- (e) alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) hidroxilo, (iii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (iv) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo);
- 30 (f) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi) que puede tener alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi), (iii) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor), (iv) heterociclilo (por ejemplo, piridilo) que puede tener alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) y (v) amino que puede tener alquilo inferior (por ejemplo, metilo) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, 2-(4-fluorofenoxi)etoxi, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilmetoxi, 2-(dimetilamino)etoxi);
- 35 (g) alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo);
- (h) alquil inferior-sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- (i) arilo (por ejemplo, fenilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo);
- (j) ariloxi (por ejemplo, fenoxi); y
- 45 (k) aralquiloxi (por ejemplo, benciloxi) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), (ii) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) y (iii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, benciloxi, 4-fluorobenciloxi, 4-clorobenciloxi, 2,4-diclorobenciloxi, 4-(trifluorometil)benciloxi, 4-(trifluorometoxi)benciloxi).

El anillo A es más preferentemente

(1) arilo, que es preferentemente el grupo del anterior (a1), que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de:

- 5 (a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);
- (b) ciano;
- (c) nitro;
- (d) hidroxio;
- 10 (e) alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) hidroxio, (iii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (iv) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo);
- 15 (f) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi) que puede tener alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi), (iii) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor), (iv) heterociclilo (por ejemplo, piridilo) que puede tener alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) y (v) amino que puede tener alquilo inferior (por ejemplo, metilo) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, 2-(4-fluorofenoxi)etoxi, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilmetoxi, 2-(dimetilamino)etoxi);
- (g) alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo);
- (h) alquil inferior-sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- (i) arilo (por ejemplo, fenilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo);
- 25 (j) ariloxi (por ejemplo, fenoxi); y
- (k) aralquiloxi (por ejemplo, benciloxi) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), (ii) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) y (iii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, benciloxi, 4-fluorobenciloxi, 4-clorobenciloxi, 2,4-diclorobenciloxi, 4-(trifluorometil)benciloxi, 4-(trifluorometoxi)benciloxi); o
- 30

(2) heterociclilo, que es preferentemente un grupo seleccionado de lo anterior (a2) a (a12), que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de:

- (a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo);
- (b) ciano;
- 35 (c) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor) y (ii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, metoximetilo); y
- (d) alcoxi inferior (por ejemplo, etoxi).

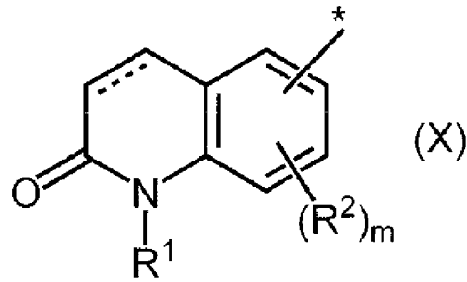
El anillo A es particularmente preferentemente

- 40 (A1) fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de:
- (a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);
- (b) ciano;
- (c) nitro;
- (d) hidroxio;
- 45 (e) alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) hidroxio, (iii) alcoxi inferior (por

- ejemplo, metoxi, etoxi) y (iv) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo);
- 5 (f) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi) que puede tener alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi), (iii) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor), (iv) heterociclilo (por ejemplo, piridilo) que puede tener alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) y (v) amino que puede tener alquilo inferior (por ejemplo, metilo) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, 2-(4-fluorofenoxi)etoxi, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilmetoxi, 2-(dimetilamino)etoxi);
- 10 (g) alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo);
- (h) alquil inferior-sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);
- 15 (i) arilo (por ejemplo, fenilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo);
- (j) ariloxi (por ejemplo, fenoxi); y
- 20 (k) aralquiloxi (por ejemplo, benciloxi) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), (ii) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) y (iii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, benciloxi, 4-fluorobenciloxi, 4-clorobenciloxi, 2,4-diclorobenciloxi, 4-(trifluorometil)benciloxi, 4-(trifluorometoxi)benciloxi);
- (A2) piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de:
- 25 (a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo);
- (b) ciano;
- (c) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, metilo, trifluorometilo); y
- (d) alcoxi inferior (por ejemplo, etoxi);
- (A3) N-óxido piridilo (por ejemplo, N-óxido piridin-2-ilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, cloro);
- 30 (A4) tienilo (por ejemplo, 3-tienilo);
- (A5) quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 6-quinolilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, cloro, bromo);
- (A6) isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo);
- (A7) benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]tiofen-5-ilo);
- (A8) quinoxalinilo (por ejemplo, 6-quinoxalinilo);
- 35 (A9) benzofurilo (por ejemplo, benzo[b]furano-5-ilo);
- (A10) benzodioxolilo (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor);
- (A11) benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzooxazolilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, cloro); o
- (A12) bencimidazolilo (por ejemplo, 2-benzoimidazolilo) que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de:
- 40 (a) halógeno (por ejemplo, flúor); y
- (b) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo, metoximetilo).

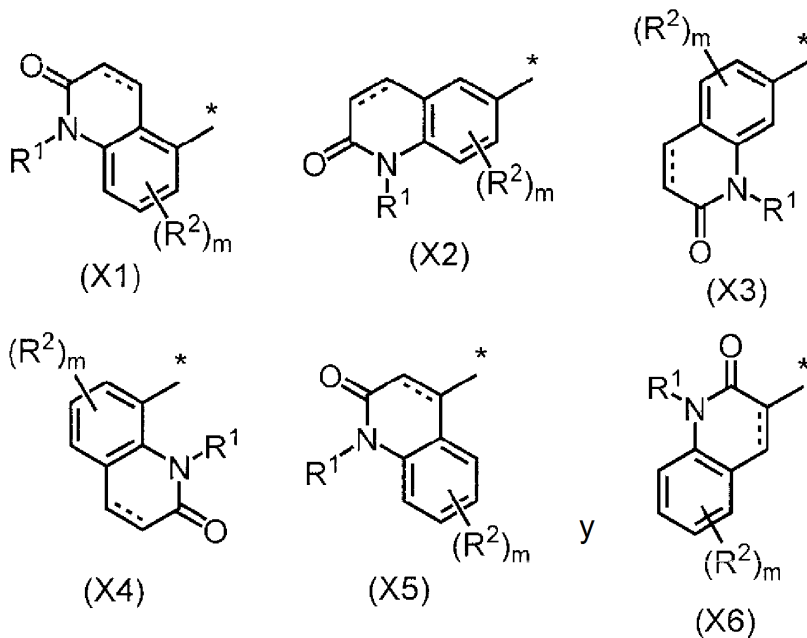
En la fórmula general (1), la estructura parcial (X):

[Quím. 15]



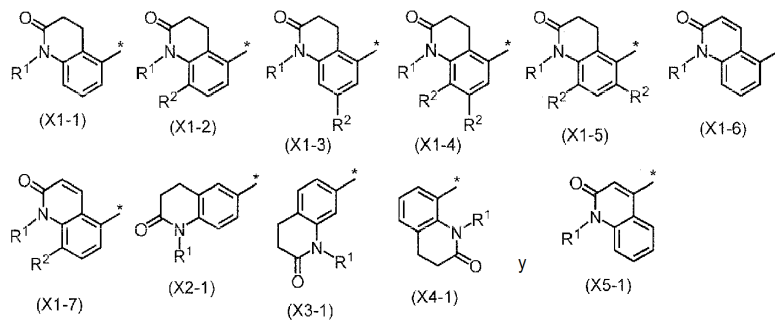
en donde \* es el punto de unión a X<sup>1</sup> y otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, incluye una estructura seleccionada del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (X1) a (X6):

[Quím. 16]



- 5 en donde cada símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente;  
preferentemente una estructura de la fórmula (X1), (X2), (X3), (X4) o (X5); y  
más preferentemente una estructura seleccionada del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (X1-1) a (X5-1):

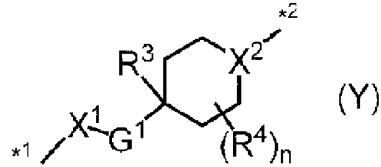
[Quím. 17]



en donde cada símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente.

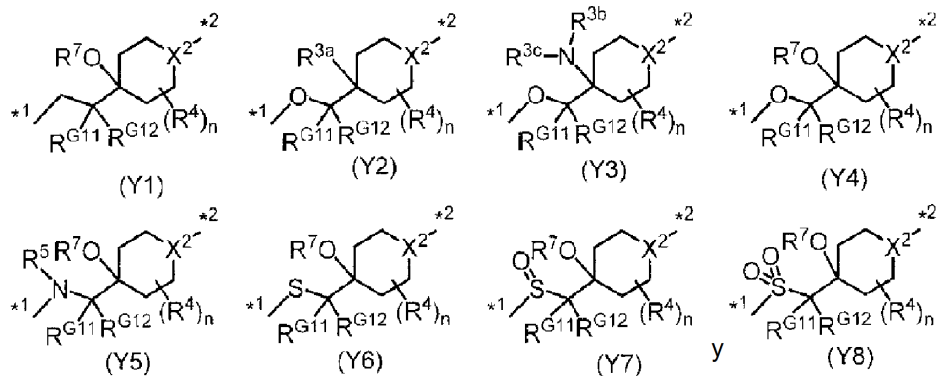
- 10 En la fórmula general (1), la estructura parcial (Y):

[Quím. 18]



en donde \*1 es el punto de unión a la estructura parcial de la fórmula (X); \*2 representa el punto de unión al anillo A; y otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, es preferentemente una estructura seleccionada del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Y1) a (Y8):

[Quím. 19]

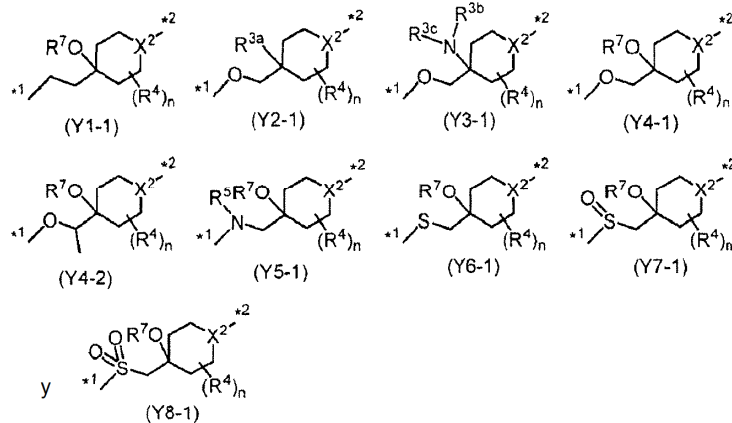


5

en donde R<sup>3a</sup> es (1) hidrógeno, (2) carboxi, (3) halógeno (por ejemplo, flúor), (4) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo), o (5) ciano; R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> son cada uno independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo inferior (por ejemplo, metilo), o (3) -C(=O)-R<sup>6</sup> (por ejemplo, metoxicarbonilo, acetilo, dimetilaminoacetilo); y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente;

10 más preferentemente una estructura seleccionada del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Y1-1) a (Y8-1):

[Quím. 20]



en donde cada símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente.

En una realización preferible, en la fórmula (I),

15 la estructura parcial (X) es una estructura seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-5), (X1-6), (X1-7), (X2-1), (X3-1), (X4-1) y (X5-1);

la estructura parcial (Y) es una estructura seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y4-2), (Y5-1), (Y6-1), (Y7-1) y (Y8-1);

R<sup>1</sup> es (1) hidrógeno, (2) amino (por ejemplo, amino) que puede tener uno o más del mismo alquilo inferior o diferente, o (3) alquilo inferior (por ejemplo, metilo);

$R^2$  es un sustituyente seleccionado de (1) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2) amino (por ejemplo, amino) que puede tener uno o dos del mismo alquilo inferior o diferente, (3) alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo), (4) alcoxi inferior (por ejemplo, etoxi) y (5) hidroxilo;

cada uno de  $R^2$  pueden ser diferentes cuando exista pluralmente;

5  $R^5$  es (1) hidrógeno, (2) alquilo inferior (por ejemplo, metilo), o (3) alcanóilo inferior (por ejemplo, acetilo);

$R^{3a}$  es (1) hidrógeno, (2) carboxi, (3) halógeno (por ejemplo, flúor), (4) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener uno o más de hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo), o (5) ciano;

$R^{3b}$  y  $R^{3c}$  son cada uno independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo inferior (por ejemplo, metilo), o (3)  $-C(=O)-R^6$  (por ejemplo, metoxicarbonilo, acetilo, dimetilaminoacetilo);

10  $R^6$  es (1) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi), o (2) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener uno o más del mismo amino o diferente que puede tener uno o más del mismo alquilo inferior o diferente (por ejemplo, metilo) (por ejemplo, metilo, dimetilaminometilo);

$R^7$  es (1) hidrógeno, (2) amino, (3) alcanóilo inferior (por ejemplo, acetilo), o (4) alquilo inferior (por ejemplo, metilo);

15  $R^4$  es un sustituyente seleccionado de (1) amino (por ejemplo, amino, metilamino) que puede tener uno o dos del mismo alquilo inferior o diferente (por ejemplo, metilo), (2) halógeno (por ejemplo, flúor), (3) ciano, (4) alquilo inferior (por ejemplo, metilo), (5) oxo, (6)  $-O-R^8$  (por ejemplo, hidroxilo, metoxi, 4-metoxibenciloxi,  $-O-PH(=O)OH$ ) y (7)  $-O-C(=O)-R^9$  (por ejemplo, acetoxi, pirazinilcarboniloxi, etoxicarboniloxi, etilaminocarboniloxi, 3-carboxipropioniloxi);

$R^8$  es (1) hidrógeno, (2) alquilo inferior (por ejemplo, metilo), (3)  $-PH(=O)OH$ , o (4) bencilo que puede tener uno o más del mismo alcoxi inferior o diferente (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, 4-metoxibencilo);

20  $R^9$  es (1) alquilo inferior (por ejemplo, metilo), (2)  $-G^2-COOH$  (por ejemplo, 2-carboxietilo), (3) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo inferior o diferente (por ejemplo, etilo) (por ejemplo, etilamino), (4) alcoxi inferior (por ejemplo, etoxi), o (5) pirazinilo;

$G^2$  es alquilenilo inferior (por ejemplo,  $-(CH_2)_2-$ );

n es 0, 1 o 2;

25 a condición de que cuando n sea 2, cada uno de  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $G^2$  puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

$X^2$  es N o CH;

a condición de que cuando  $X^2$  sea CH, H del grupo se pueda sustituir con  $R^4$  que se define como antes o pueda ser diferente del otro  $R^4$ ; y

30 el anillo A es

(1) arilo, que es preferentemente (a1) fenilo, que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

(a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo);

(b) ciano;

35 (c) nitro;

(d) hidroxilo;

(e) alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) hidroxilo, (iii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (iv) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo);

(f) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi) que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor), (ii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi) que puede tener uno o más del mismo alcoxi inferior o diferente (por ejemplo, metoxi), (iii) ariloxi (por ejemplo, fenoxi) que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente (por ejemplo, flúor), (iv) heterociclilo (por ejemplo, piridilo) que puede tener uno o más del mismo alquilo inferior o diferente (por ejemplo, metilo) que puede tener halógeno (por ejemplo, flúor) y (v) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo inferior o diferente (por ejemplo, metilo) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, 2-(4-fluorofenoxi)etoxi, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilmetoxi, 2-(dimetilamino)etoxi);

(g) alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo);

(h) alquil inferior-sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);

5 (i) arilo (por ejemplo, fenilo) que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente (por ejemplo, flúor, cloro) (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo);

(j) ariloxi (por ejemplo, fenoxi); y

10 (k) aralquiloxi (por ejemplo, benciloxi) que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), (ii) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente (por ejemplo, flúor) y (iii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente (por ejemplo, flúor) (por ejemplo, benciloxi, 4-fluorobenciloxi, 4-clorobenciloxi, 2,4-diclorobenciloxi, 4-(trifluorometil)benciloxi, 4-(trifluorometoxi)benciloxi); o

15 (2) heterociclilo, que es preferentemente un grupo seleccionado de (a2) piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), (a3) N-óxido piridilo (por ejemplo, N-óxidopiridin-2-ilo), (a4) tienilo (por ejemplo, 3-tienilo), (a5) quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 6-quinolilo), (a6) isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo), (a7) benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]tiofen-5-ilo), (a8) quinoxalinilo (por ejemplo, 6-quinoxalinilo), (a9) benzofurilo (por ejemplo, benzo[b]furano-5-ilo), (a10) benzodioxolilo (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo), (a11) benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo) y (a12) bencimidazolilo (por ejemplo, 2-bencimidazolilo), que  
20 puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

(a) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo);

(b) ciano;

25 (c) alquilo inferior (por ejemplo, metilo) que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (i) halógeno (por ejemplo, flúor) y (ii) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, metoximetilo); y

(d) alcoxi inferior (por ejemplo, etoxi).

Un método de preparación del Compuesto (1) en la presente invención se explica como sigue. El Compuesto (1) en la presente invención se puede preparar, por ejemplo, según los métodos de preparación como sigue. Los métodos que preparación como siguen son ilustrativos y un método de preparación del Compuesto (1) no se limita a estos.

30 Los ejemplos de "hidrocarburos" como disolvente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos tales como hexano y pentano; hidrocarburos alicíclicos tales como ciclopentano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno.

Los ejemplos de "hidrocarburos halogenados" como disolvente incluyen, por ejemplo, cloroformo, diclorometano.

35 Los ejemplos de "alcoholes" como disolvente incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, propanol, terc-butanol.

Los ejemplos de "éteres" como disolvente incluyen, por ejemplo, éteres de cadena tales como dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter y difenil éter; éteres circulares tales como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano.

Los ejemplos de "ésteres" como disolvente incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, propionato de etilo.

Los ejemplos de "cetonas" como disolvente incluyen, por ejemplo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona.

40 Los ejemplos de "amidas" como disolvente incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona.

Los ejemplos de "nitrilos" como disolvente incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo.

Los ejemplos de "sulfóxidos" como disolvente incluyen, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo.

45 Los ejemplos de "hidróxidos de metales alcalinos" como base incluyen, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio.

Los ejemplos de "hidruros de metales alcalinos" como base incluyen, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de cesio.



Los ejemplos de "carboxilatos de metales alcalinos" como base incluyen, por ejemplo, acetato sódico, acetato de potasio, butirato de sodio.

Los ejemplos de "carbonatos de metales alcalinos" como base incluyen, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio.

- 5 Los ejemplos de "hidrogenocarbonatos de metales alcalinos" como base incluyen, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de cesio.

Los ejemplos de "fosfatos de metales alcalinos" como base incluyen, por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio.

Los ejemplos de "aminas aromáticas" como base incluyen, por ejemplo, piridina, lutidina.

- 10 Los ejemplos de "aminas terciarias" como base incluyen, por ejemplo, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, tetrametiletildiamina, tetrametilpropilendiamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (diazabicycloundeceno).

- 15 Los ejemplos de "amidas de metales" como base incluyen, por ejemplo, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio.

Los ejemplos de "alcóxidos de metales" como base incluyen, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, fenóxido de sodio.

- 20 Los ejemplos de "grupo protector de hidroxilo" incluyen, pero no se limitan a, cualquier grupo protector de hidroxilo usado en el campo de la química orgánica sintética, e incluyen, por ejemplo, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, acetilmetilo); alqueno (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo); alquino (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo); formilo; alquil (alqueno)-carbonilos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonoilo, isocrotonoilo, (E)-2-metil-2-butenilo); arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo,  $\alpha$ -naftoilo,  $\beta$ -naftoilo, 2-bromobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo, 4-toluoilo, 4-anisoilo, 4-nitrobenzoilo, 2-nitrobenzoilo, 2-(metoxicarbonil)benzoilo, 4-fenilbenzoilo); alcóxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo); tetrahidro(tio)piranilo (furanilo) (por ejemplo, tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrotiofuran-2-ilo); sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metil-di-terc-butilsililo, triisopropilsililo, difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo, fenildiisopropilsililo); alcóximetilo (por ejemplo, metóximetilo, 1,1-dimetil-1-metóximetilo, etóximetilo, propóximetilo, isopropóximetilo, butóximetilo, terc-butoximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo); alcóxietilo (por ejemplo, 1-etoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo); etilo halogenado (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo); aralquilo (por ejemplo, bencilo,  $\alpha$ -naftilmetilo,  $\beta$ -naftilmetilo, difenilmetilo, 35 trifenilmetilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo, 9-antrilmetilo, 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, 4-cianobencilo); alquenoiloxicarbonilo (por ejemplo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo); aralquiloiloxicarbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo).

- 40 Los ejemplos de "grupo protector de carboxi" incluyen, pero no se limitan a, cualquier grupo protector de carboxi usado en el campo de la química orgánica sintética, e incluyen, por ejemplo, grupos similares a los "alquilo", "alqueno", "alquino", "aralquilo", y "sililo" anteriormente ilustrados en el "grupo protector de hidroxilo".

- 45 Los ejemplos de "grupo protector de amino" incluyen, pero no se limitan a, cualquier grupo protector de amino usado en el campo de la química orgánica sintética, e incluyen, por ejemplo, grupos similares a los "alquilo (alqueno)-carbonilo", "arilcarbonilo", "alcóxicarbonilo", "sililo", "aralquilo", "alquenoiloxicarbonilo" y "aralquiloiloxicarbonilo" anteriormente ilustrados en el "grupo protector de hidroxilo".

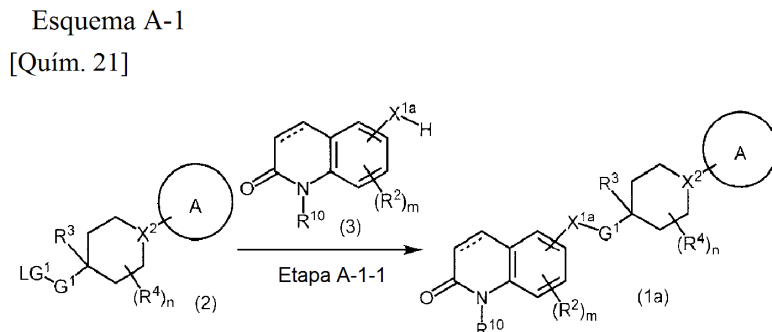
Los ejemplos de "grupo protector de acetileno terminal" incluyen, pero no se limitan a, cualquier grupo protector de acetileno terminal usado en el campo de la química orgánica sintética, e incluyen, por ejemplo, grupos similares al "sililo" anteriormente ilustrado en el "grupo protector de hidroxilo".

- 50 Los ejemplos de "grupo saliente" incluyen, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo), arilsulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo, 2-nitrobencenosulfonilo, 4-nitrobencenosulfonilo).

Para evitar dudas se confirma que en la descripción general anterior, en la forma usual, la propuesta de preferencias y opciones generales con respecto a las diferentes características de los compuestos, métodos y composiciones

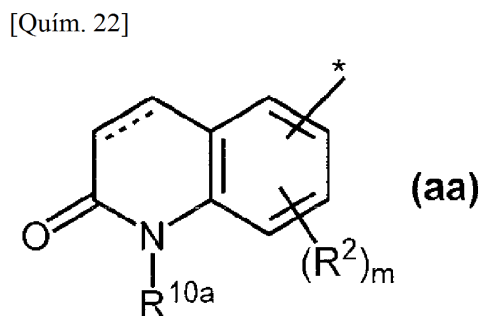
constituye la propuesta de combinaciones generales de las preferencias y opciones generales para las diferentes características, en tanto que sean combinables y compatibles y se presenten en el mismo contexto.

**Método de preparación A: Ruta de síntesis general 1**

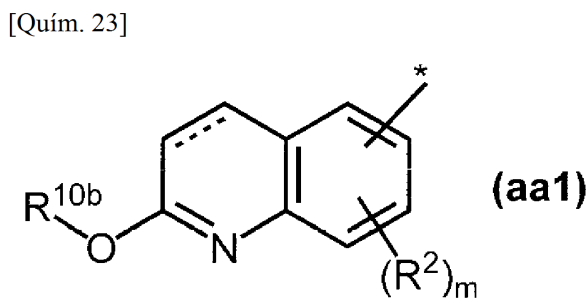


- 5 en donde  $X^{1a}$  representa -O-, -N( $R^5$ )- o -S-;  $R^{10}$  representa hidrógeno o un grupo protector de amino;  $LG^1$  representa un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

En el compuesto que tiene  $R^{10}$ , en lugar de proteger el amino de la amida con  $R^{10}$ , es posible proteger el ácido imídico (hidroxilo del mismo) que es un tautómero de la amida. Concretamente, una subestructura representada por la fórmula (aa):



- 10 en donde  $R^{10a}$  representa un grupo protector de amino; \* representa un punto de unión a  $X^{1a}$  ( $X^1$ ); y los otros símbolos son como se han definido anteriormente, puede ser la fórmula (aa1):



en donde  $R^{10b}$  representa alquilo inferior; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 15 (Etapa A-1-1: (2) + (3) -> (1a))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1a), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (2) y el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base.

La cantidad de compuesto (3) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (2).

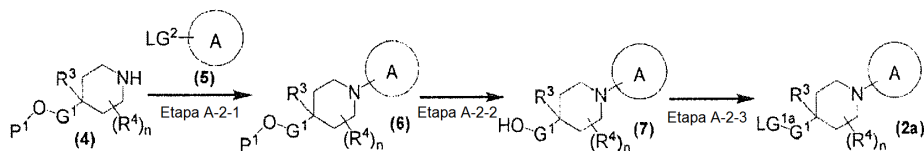
- 20 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, alcoholes, agua, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema A-2

[Quím. 24]



en donde LG<sup>2</sup> y LG<sup>1a</sup> representan cada uno independientemente un grupo saliente; P<sup>1</sup> representa un grupo protector de hidroxilo; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-2-1: (4) + (5) -> (6))

Se puede obtener el compuesto (6), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (4) y el compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. La cantidad de compuesto (5) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (4).

Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal, alcóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (4).

Se puede usar catalizador de metal de transición, según sea necesario.

Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(tri-(terc-butilfosfina))paladio (0), fenilalilcloro[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazol-2-iliden]paladio (II) y fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidiniliden]paladio (II); catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre (I) y óxido de cobre (I); catalizadores de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); catalizadores de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de catalizador de metal de transición usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (4).

Además, se puede añadir un ligando, según sea necesario. Los ejemplos del ligando incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno. La cantidad del ligando usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (4).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, alcoholes, agua, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-2-2: (6) -> (7))

Se puede obtener el compuesto (7) sometiendo el compuesto (6) a una reacción de desprotección.

Se puede usar cualquiera de las reacciones conocidas como la reacción de desprotección, por ejemplo, cuando P<sup>1</sup> es sililo, el compuesto (6) se puede desproteger en un disolvente inerte en presencia de una fuente de fluoruro o un ácido dando el compuesto (7).

Los ejemplos de la fuente de fluoruro incluyen fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorhídrico y fluoruro de cesio. La cantidad de la fuente de fluoruro usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (6).

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido

metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (6).

5 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-2-3: (7) -> (2a))

10 Entre los compuestos representados como la fórmula (2), se puede obtener el compuesto (2a) transformando el hidroxilo en el compuesto (7) en un grupo saliente usando cualquier método conocido.

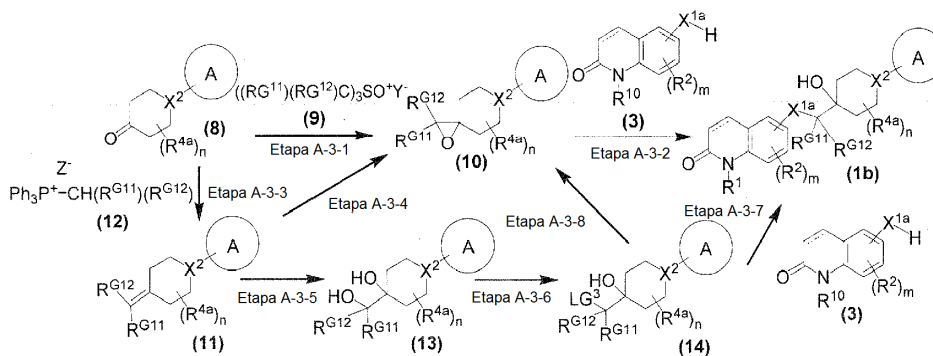
Por ejemplo, cuando el grupo saliente en el compuesto (2a) es alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, se puede hacer reaccionar el compuesto (7) con anhídrido sulfónico correspondiente (tal como anhídrido trifluorometanosulfónico) o haluro de sulfonilo (tal como cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro de metilsulfonilo), etc., en un disolvente inerte en presencia de una base para proporcionar el compuesto (2a). La cantidad de anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (7).

20 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (7).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

25 La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema A-3  
[Quím. 25]



en donde cada R<sup>4a</sup> representa independientemente amino que tiene opcionalmente uno o más alquilo inferior, halógeno, ciano, alquilo inferior, -O-R<sup>8</sup> o -O-C(=O)-R<sup>9</sup>; Y y Z representan cada uno independientemente ión haluro; LG<sup>3</sup> representa un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

30 (Etapa A-3-1: (8) + (9) -> (10))

Se puede obtener el compuesto (10), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (9) en un disolvente inerte en presencia de una base (reacción de Corey-Chaykovsky).

La cantidad de compuesto (9) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8).

35 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8).

Además, según sea necesario, se puede añadir una sal.

5 Los ejemplos de la sal incluyen, por ejemplo, metales alcalinos halogenados tales como fluoruro de cesio, cloruro de cesio, bromuro de cesio, yoduro de cesio, fluoruro de potasio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, fluoruro de sodio, cloruro sódico, bromuro de sodio, yoduro de sodio, fluoruro de litio, cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio. La cantidad de la sal usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8). Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

10 (Etapa A-3-2: (10) + (3) -> (1b))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1b), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (10) con el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base o en presencia de un ácido.

15 La cantidad de compuesto (3) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (10).

20 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 0,01 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (10).

25 Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (10).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, alcoholes, agua, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

30 La temperatura de reacción es normalmente 40 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-3-3: (8) + (12) -> (11))

Se puede obtener el compuesto (11), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (12) en un disolvente inerte en presencia de una base (reacción de Wittig).

35 La cantidad de compuesto (12) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8).

40 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos, amidas de metal, alcóxidos de metal y reactivo de organolitio, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8). Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y éteres, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-3-4: (11) -> (10))

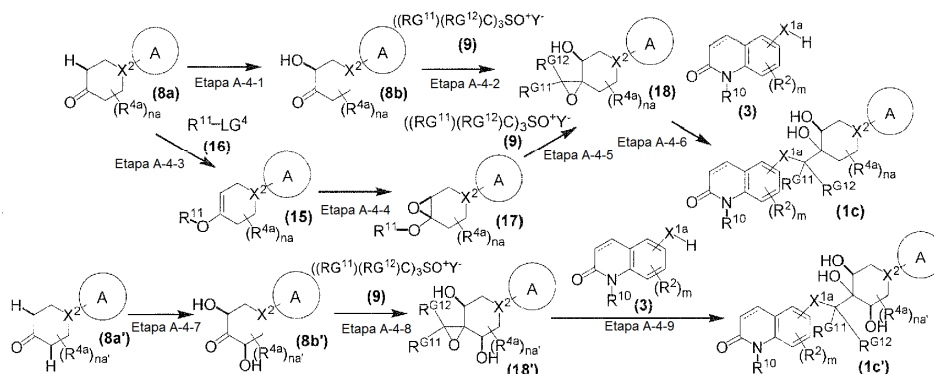
45 Se puede obtener el compuesto (10), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (11) en un disolvente inerte en presencia de un agente de oxidación.

50 Los ejemplos del agente de oxidación incluyen peróxidos inorgánicos (tales como peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio y peryodato de sodio), peróxidos orgánicos (tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico, ácido peracético y ácido trifluoroperacético) y dioxiranos (tales como dimetildioxirano). La cantidad del agente de oxidación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (11).

Además, se puede usar una base, según sea necesario.

- Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (11).
- 5
- Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.
- La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.
- 10 (Etapa A-3-5: (11) -> (13))
- Se puede obtener el compuesto (13), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (11) con en un disolvente inerte en presencia de tetraóxido de osmio y un agente de reoxidación.
- La cantidad de tetraóxido de osmio usada es normalmente 0,01 a 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (11). Por tanto, se puede usar osmato de potasio ( $K_2OsO_2(OH)_4$ ) como una alternativa al tetraóxido de osmio. Además, es posible usar un catalizador inmovilizado en el que tetraóxido de osmio se soporta sobre un polímero resistente al disolvente. El ejemplo de catalizador inmovilizado incluye "Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)" (nombre comercial) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).
- 15
- Los ejemplos del agente de reoxidación incluyen, por ejemplo, óxido de N-metilmorfolina, óxido de trimetilamina, hidroperóxido de terc-butilo y ferricianuro de potasio ( $K_3Fe(CN)_6$ ), y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad del agente de reoxidación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (11).
- 20
- Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.
- 25
- La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.
- (Etapa A-3-6: (13) -> (14))
- Se puede obtener el compuesto (14) transformando un grupo hidroxilo específico en el compuesto (13) en un grupo saliente. Dicha reacción se puede realizar en las condiciones similares a la etapa A-2-3 anterior.
- (Etapa A-3-7: (14) + (3) -> (1b))
- 30
- Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1b), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (14) con el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-1-1 anterior.
- (Etapa A-3-8: (14) -> (10))
- 35
- Se puede obtener el compuesto (10), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (14) en un disolvente inerte en presencia de una base.
- Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (14).
- 40
- Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.
- La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema A-4  
[Quím. 26]



en donde R<sup>11</sup> representa tri-alquil inferior-sililo; LG<sup>4</sup> representa un grupo saliente; na es un número entero desde 0 hasta 7; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-4-1: (8a) -> (8b))

- 5 Entre los compuestos representados como la fórmula (8), se puede obtener el compuesto (8b), por ejemplo, sometiendo a α-aminoxilación haciendo reaccionar el compuesto (8a) con un compuesto nitroso en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de prolina o un derivado del mismo, seguido por hidrólisis en presencia de catalizador de sulfato de cobre (II).

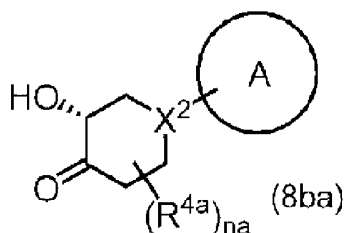
- 10 La cantidad de sulfato de cobre (II) usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (8a).

El ejemplo del compuesto nitroso incluye nitrosobenceno que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes. La cantidad del compuesto nitroso usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 2 equivalentes molares con respecto al compuesto (8a).

- 15 Los ejemplos de prolina o un derivado de la misma incluyen LD-prolina y 5-(pirrolidin-2-il)-1H-tetrazol. La cantidad de prolina o un derivado de la misma usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (8a).

Además, usando L-prolina y (S)-5-(pirrolidin-2-il)-1H-tetrazol, etc., como prolina o un derivado de la misma, normalmente, es posible obtener principalmente un compuesto representado como la fórmula (8ba):

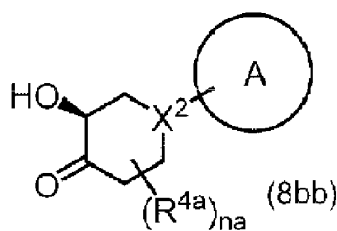
[Quím. 27]



- 20 como compuesto (8b).

Alternativamente, usando D-prolina y (R)-5-(pirrolidin-2-il)-1H-tetrazol, etc., como prolina o un derivado de la misma, normalmente, es posible obtener principalmente un compuesto representado como la fórmula (8bb):

[Quím. 28]



como compuesto (8b).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

5 (Etapa A-4-2: (8b) + (9) -> (18))

Se puede obtener el compuesto (18), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (8b) con el compuesto (9) en un disolvente inerte en presencia de una base (reacción de Corey-Chaykovsky). Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-3-1 anterior.

(Etapa A-4-3: (8a) + (16) -> (15))

10 Se puede obtener el compuesto (15), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (8a) con el compuesto (16) en un disolvente inerte en presencia de una base.

La cantidad de compuesto (16) usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8a).

15 Además, puede ser posible añadir yoduro de sodio, según sea necesario. La cantidad de yoduro de sodio usada es normalmente 0,01 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8a).

20 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8a).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

25 La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

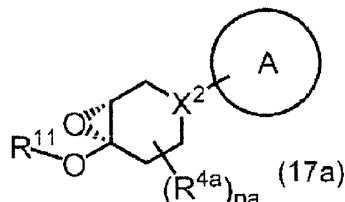
(Etapa A-4-4: (15) -> (17))

Se puede obtener el compuesto (17), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (15) en un disolvente inerte en presencia de un agente de oxidación.

30 Los ejemplos del agente de oxidación incluyen peróxidos inorgánicos (tales como peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio y peryodato de sodio), peróxidos orgánicos (tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico, ácido peracético y ácido trifluoroperacético) y dioxiranos (tales como dimetildioxirano). La cantidad del agente de oxidación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (15).

35 Además, se realiza epoxidación asimétrica de Shi usando catalizador de epoxidación de Shi (1-O,2-O:4-O,5-O-diisopropiliden-β-D-eritro-2,3-hexodiuro-2,6-piranos), y puede ser posible obtener, principalmente, la fórmula (17a):

[Quím. 29]



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente como compuesto (17). La cantidad de catalizador de epoxidación de Shi usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (15).

40 Además, cuando se usa un compuesto de cetona tal como el catalizador de epoxidación de Shi, se puede usar un auxiliar de oxidación en lugar de un agente de oxidación. El ejemplo del auxiliar de oxidación incluye Oxone (nombre comercial registrado). La cantidad del auxiliar de oxidación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (15).



Además, se puede usar una base, según sea necesario.

Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (15).

Además, se puede añadir un aditivo agente, según sea necesario. El ejemplo del agente aditivo incluye la sal de sodio de ácido etilendiaminatetraacético. La cantidad del agente aditivo usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (15). Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-4-5: (17) + (9) -> (18))

Se puede obtener el compuesto (18), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (17) con el compuesto (9) en un disolvente inerte en presencia de una base (reacción de Corey-Chaykovsky). Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-3-1 anterior.

(Etapa A-4-6: (18) + (3) -> (1c))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1c), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (18) con el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-3-2 anterior.

(Etapa A-4-7: (8a') -> (8b'))

Entre los compuestos representados como la fórmula (8), se puede obtener el compuesto (8b'), por ejemplo, sometiendo a  $\alpha$ -aminohidroxilación haciendo reaccionar el compuesto (8a') con un compuesto nitroso en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de prolina o un derivado de la misma, seguido por hidrólisis en presencia de catalizador de sulfato de cobre (II). Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la anterior A-4-1 etapa. La cantidad del compuesto nitroso usada es normalmente 2 a 10 equivalentes molares, preferentemente 2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (8a').

(Etapa A-4-8: (8b') + (9) -> (18'))

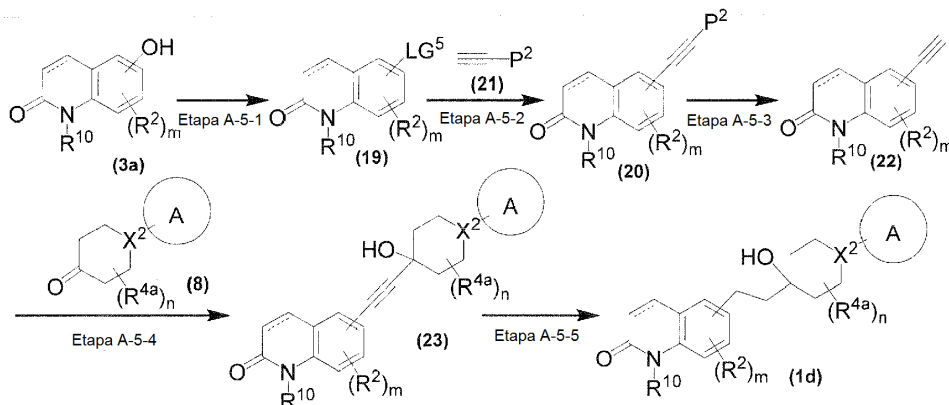
Se puede obtener el compuesto (18'), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (8b') con el compuesto (9) en un disolvente inerte en presencia de una base (reacción de Corey-Chaykovsky). Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-3-1 anterior.

(Etapa A-4-9: (18') + (3) -> (1c'))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1c'), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (18') con el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-3-2 anterior.

Esquema A-5

[Quím. 30]



en donde LG<sup>5</sup> representa un grupo saliente; P<sup>2</sup> representa un grupo protector en el acetileno terminal; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-5-1: (3a) -> (19))

5 Se puede obtener el compuesto (19) transformando el hidroxilo del compuesto (3a) en un grupo saliente usando cualquier método conocido. Por ejemplo, dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-2-3 anterior.

(Etapa A-5-2: (19) + (21) -> (20))

10 Se puede obtener el compuesto (20), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (19) con el compuesto (21) en un disolvente inerte, en presencia de base y catalizador de metal de transición. La cantidad de compuesto (21) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (19).

15 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (19).

20 Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0), fenilalilcloro[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazol-2-iliden]paladio (II) y fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidiniliden]paladio (II); catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre (I) y óxido de cobre (I); catalizadores de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); catalizadores de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad del catalizador de metal de transición usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (19). Además, se puede añadir un ligando, según sea necesario. Los ejemplos del ligando incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri(terc-butilfosfina), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno. La cantidad del ligando usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (19).

30 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, alcoholes, agua, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-5-3: (20) -> (22))

Se puede obtener el compuesto (22) sometiendo el compuesto (20) a una reacción de desprotección.

35 Se puede usar cualquiera de las reacciones conocidas como la reacción de desprotección, por ejemplo, cuando P<sup>2</sup> es sililo, el compuesto (20) se puede desproteger en presencia de una fuente de fluoruro o un ácido dando el compuesto (22).

40 Los ejemplos de la fuente de fluoruro incluyen fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorhídrico y fluoruro de cesio. La cantidad de la fuente de fluoruro usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (20).

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (20).

45 El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

50 (Etapa A-5-4: (22) + (8) -> (23))

Se puede obtener el compuesto (23) tratando el compuesto (22) con una base en un disolvente inerte, seguido por una reacción con el compuesto (8).

La cantidad de compuesto (8) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (22).

5 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal, reactivo de organolitio y un reactivo de Grignard de alquilo secundario o terciario, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (22).

Los ejemplos del reactivo de Grignard de alquilo secundario o terciario incluyen por ejemplo, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y bromuro de terc-butilmagnesio. Los ejemplos del reactivo de organolitio incluyen, por ejemplo, isopropil-litio, propil-litio y terc-butil-litio.

15 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-5-5: (23) -> (1d))

20 Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1d) sometiendo el compuesto (23) a reacción de reducción en un disolvente inerte, en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico.

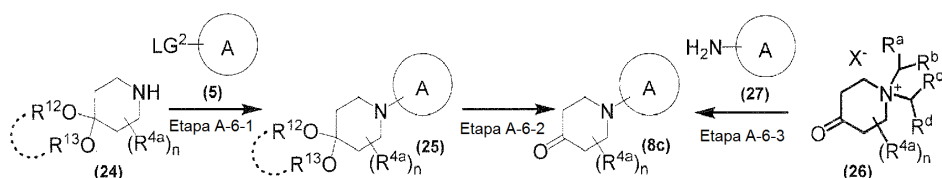
25 Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen, por ejemplo, gas hidrógeno, ácido fórmico, formiato de sodio, formiato de amonio, ciclohexeno, ácido fosfínico sal e hidracina. Cuando se usa gas hidrógeno como fuente de hidrógeno, la reacción se puede hacer bajo la presión de hidrógeno de aproximadamente 1 a 10 atm. La cantidad de la otra fuente de hidrógeno usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (23).

30 Los ejemplos del catalizador metálico incluyen, por ejemplo, paladio sobre carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, platino-carbono, níquel Raney y cobalto Raney. La cantidad del catalizador metálico usada es normalmente 0,001 a 1000 equivalentes molares, preferentemente 0,01 a 100 equivalentes molares con respecto al compuesto (23).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema A-6  
[Quím. 31]



35 en donde R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan cada uno independientemente alquilo inferior, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> pueden formar conjuntamente un anillo de acetal; R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, alqueno inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, alcoxi inferior-carbonilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y arilo que tiene  
 40 opcionalmente uno o más sustituyentes o carboxi; X<sup>-</sup> representa un anión inerte tal como ión haluro; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-6-1: (24) + (5) -> (25))

Se puede obtener el compuesto (25), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (24) con el compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-2-1 anterior.

45

(Etapa A-6-2: (25) -> (8c))

Entre los compuestos representados como la fórmula (8), se puede obtener el compuesto (8c), por ejemplo, tratando el compuesto (25) con un ácido.

5 Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (25).

10 El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, cetonas, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

15 (Etapa A-6-3: (26) + (27) -> (8c))

Entre los compuestos representados como la fórmula (8), se puede obtener el compuesto (8c), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (26) con el compuesto (27) en un disolvente inerte.

La cantidad de compuesto (27) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (26).

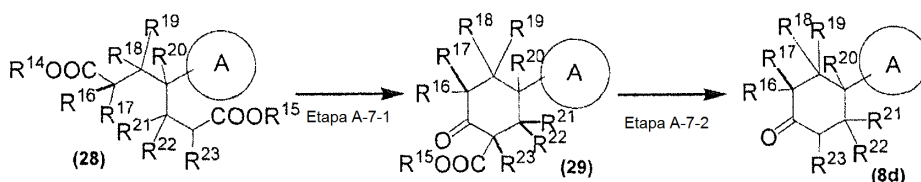
20 Además, se puede añadir un agente aditivo, según sea necesario. Los ejemplos del agente aditivo incluyen, por ejemplo, acetato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, prolina, tioureas, aminas terciarias, ácido acético. La cantidad del agente aditivo usada es normalmente 0,01 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,02 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (26).

25 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente 40 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema A-7

[Quím. 32]



30 en donde R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan cada uno independientemente alquilo inferior; R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, amino que tiene opcionalmente uno o más alquilo inferior, halógeno, ciano, alquilo inferior, -O-R<sup>8</sup> o -O-C(=O)-R<sup>9</sup>; R<sup>23</sup> representa hidrógeno, ciano o alquilo inferior; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-7-1: (28) -> (29))

35 Se puede obtener el compuesto (29), por ejemplo, sometiendo el compuesto (28) a reacción de condensación de Claisen en un disolvente inerte en presencia de una base.

40 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (28).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente 40 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa A-7-2: (29) -> (8d))

Se puede obtener el compuesto (8d), por ejemplo, sometiendo el compuesto (29) a reacción de descarbonación en un disolvente inerte.

5 Se puede añadir un ácido, una base o una sal, según sea necesario.

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

10

Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

15

Los ejemplos de la sal incluyen, por ejemplo, metales alcalinos halogenados tales como fluoruro de cesio, cloruro de cesio, bromuro de cesio, yoduro de cesio, fluoruro de potasio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, fluoruro de sodio, cloruro sódico, bromuro de sodio, yoduro de sodio, fluoruro de litio, cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio.

20

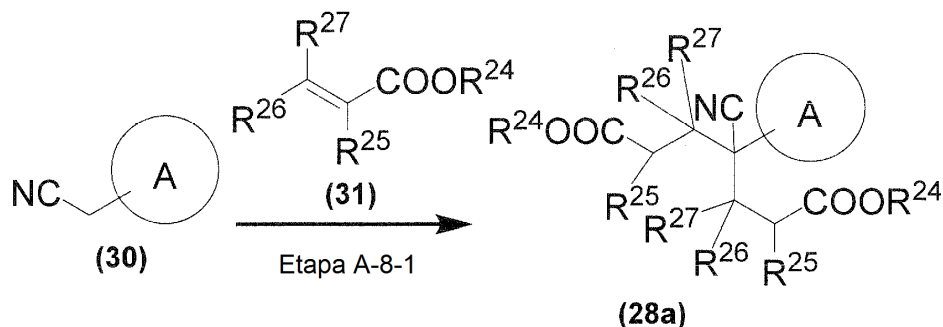
La cantidad del ácido, base o sal usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (29).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente 40 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema A-8

[Quím. 33]



25

en donde  $R^{24}$  representa alquilo inferior;  $R^{25}$  representa hidrógeno, ciano o alquilo inferior;  $R^{26}$  y  $R^{27}$  representan cada uno independientemente hidrógeno, amino que tiene opcionalmente uno o más alquilo inferior, halógeno, ciano, alquilo inferior,  $-O-R^8$  o  $-O-C(=O)-R^9$ ; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-8-1: (30) + (31) -> (28a))

30

Entre los compuestos representados como la fórmula (28), se puede obtener el compuesto (28a), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (30) con el compuesto (31) en un disolvente inerte en presencia de una base (reacción de adición de Michael).

La cantidad de compuesto (31) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (30).

35

Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, sales de amonio básicas, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (30).

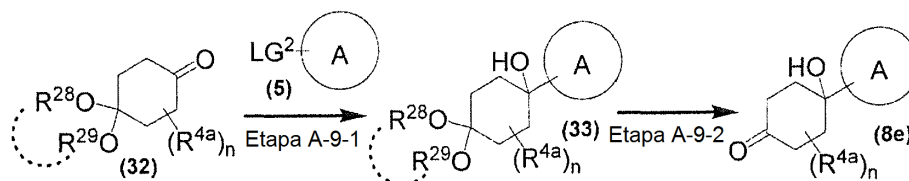
Los ejemplos de la sal de amonio básica incluyen hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, hidróxido de tetra-n-propilamonio, hidróxido de tetraisopropilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio e hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton-B).

- 5 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, amidas, sulfóxidos y nitrilos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente 40 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema A-9

[Quím. 34]



- 10 en donde R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo inferior, o R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> pueden formar conjuntamente un anillo de acetal; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-9-1: (32) + (5) -> (33))

Se puede obtener el compuesto (33), por ejemplo, por una magnesiación o litiación del compuesto (5) usando un método tal como método de intercambio halógeno-metal empleando un reactivo de Grignard de alquilo secundario o terciario o reactivo de organolitio, y entonces haciendo reaccionar el compuesto obtenido con el compuesto (32).

- 15 La cantidad de compuesto (5) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (32).

- 20 Los ejemplos del reactivo de Grignard de alquilo secundario o terciario incluyen, por ejemplo, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y bromuro de terc-butilmagnesio. Los ejemplos del reactivo de organolitio incluyen, por ejemplo, isopropil-litio, propil-litio y terc-butil-litio. La cantidad del reactivo de Grignard de alquilo secundario o terciario o reactivo de organolitio usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (32). Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, éteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

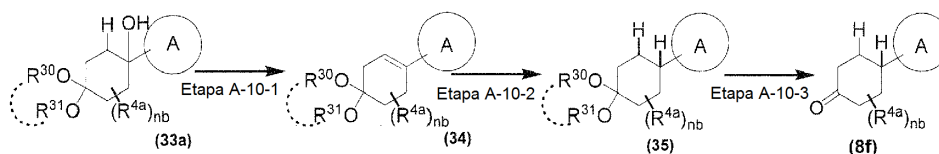
La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

- 25 (Etapa A-9-2: (33) -> (8e))

Entre los compuestos representados como la fórmula (8), se puede obtener el compuesto (8e), por ejemplo, tratando el compuesto (33) con un ácido. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-6-2 anterior.

Esquema A-10

[Quím. 35]



- 30 en donde R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> representan cada uno independientemente alquilo inferior, o R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> pueden formar conjuntamente un anillo de acetal; nb es un número entero de 0 a 7; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa A-10-1: (33a) -> (34))

Se puede obtener el compuesto (34), por ejemplo, transformando hidroxil en el compuesto (33a) en un grupo saliente usando cualquier método conocido seguido por reacción de olefinación.

- 35 Por ejemplo, se puede transformar el hidroxil del compuesto (33a) en un grupo saliente haciéndolo reaccionar con anhídrido sulfónico (tal como anhídrido trifluorometanosulfónico) o haluro de sulfonilo (tal como cloruro de

bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro de metilsulfonilo) en un disolvente inerte en presencia de una base, seguido por una reacción de eliminación dando el compuesto (34). La cantidad de anhídrido sulfónico o haluro de sulfonilo usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (33a).

- 5 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (33a).
- 10 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

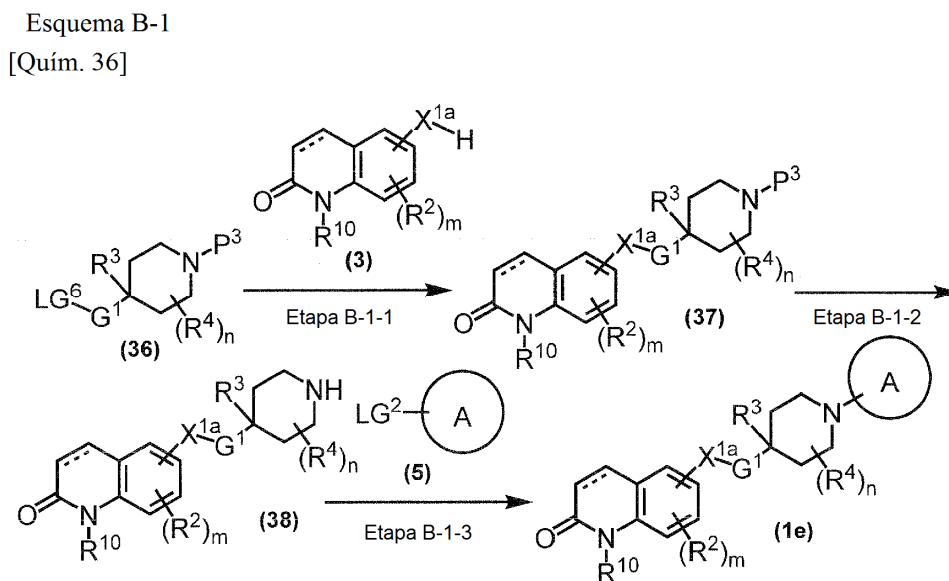
(Etapa A-10-2: (34) -> (35))

- 15 Se puede obtener el compuesto (35) sometiendo el compuesto (34) a reacción de reducción en un disolvente inerte, en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-5-5 anterior.

(Etapa A-10-3: (35) -> (8f))

- 20 Entre los compuestos representados como la fórmula (8), se puede obtener el compuesto (8f), por ejemplo, tratando el compuesto (35) con un ácido. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-6-2 anterior.

#### Método de preparación B: Ruta de síntesis general 2



en donde  $LG^6$  representa un grupo saliente;  $P^3$  representa un grupo protector de amino; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 25 (Etapa B-1-1: (36) + (3) -> (37))

Se puede obtener el compuesto (37), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (36) con el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-1-1 anterior.

(Etapa B-1-2: (37) -> (38))

- 30 Se puede obtener el compuesto (38) sometiendo el compuesto (37) a una reacción de desprotección.

Se puede usar cualquiera de las reacciones conocidas como la reacción de desprotección, por ejemplo, cuando  $P^2$  es un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), el compuesto (37) se puede desproteger en un disolvente inerte o en ausencia de disolvente en presencia de un ácido (tal como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético) dando el compuesto (38).

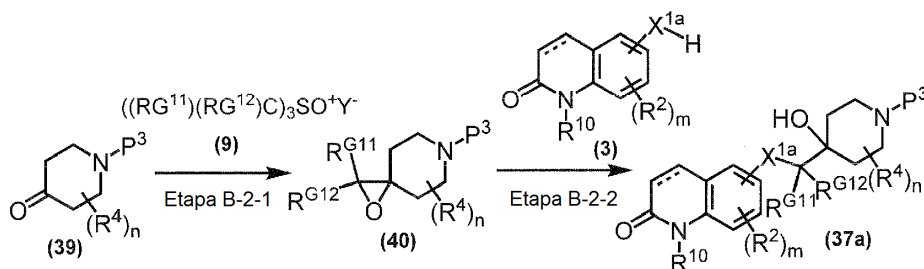
Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

5 (Etapa B-1-3: (38) + (5) -> (1e))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1e), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (38) con el compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-2-1 anterior.

Esquema B-2  
[Quím. 37]



10 en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

(Etapa B-2-1: (39) + (9) -> (40))

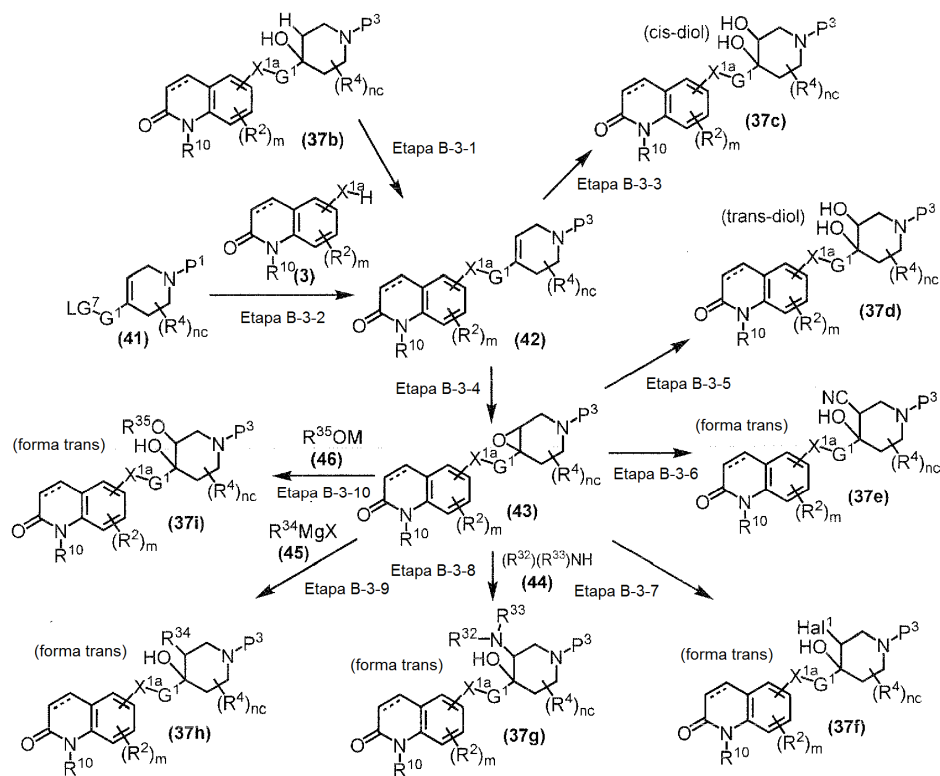
Se puede obtener el compuesto (40), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (39) con el compuesto (9) en un disolvente inerte en presencia de una base (reacción de Corey-Chaykovsky). Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-3-1 anterior.

15 (Etapa B-2-2: (40) + (3) -> (37a))

Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37a), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (40) con el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-3-2 anterior.



Esquema B-3  
[Quím. 38]



en donde  $LG^7$  representa un grupo saliente;  $Hal^1$  representa halógeno;  $R^{32}$  y  $R^{33}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior;  $R^{34}$  representa alquilo inferior;  $R^{35}$  representa alquilo inferior; M representa un átomo de metal alcalino; X representa halógeno; nc es un número entero de 0 a 7; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

5

(Etapa B-3-1: (37b)  $\rightarrow$  (42))

Se puede obtener el compuesto (42), por ejemplo, transformando hidroxilo en el compuesto (37b) en un grupo saliente usando cualquier método conocido seguido por reacción de olefinación. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-10-1 anterior.

10 (Etapa B-3-2: (41) + (3)  $\rightarrow$  (42))

Se puede obtener el compuesto (42), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (41) con el compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-1-1 anterior.

(Etapa B-3-3: (42)  $\rightarrow$  (37c))

15 Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37c), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (42) en un disolvente inerte, en presencia de tetraóxido de osmio y un agente de reoxidación.

20 La cantidad de tetraóxido de osmio usada es normalmente 0,01 a 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (42). Por tanto, se puede usar osmato de potasio ( $K_2OsO_2(OH)_4$ ) como una alternativa al tetraóxido de osmio. Además, es posible usar un catalizador inmovilizado en el que el tetraóxido de osmio se soporta sobre un polímero resistente al disolvente. El ejemplo de catalizador inmovilizado incluye "Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)" (nombre comercial) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

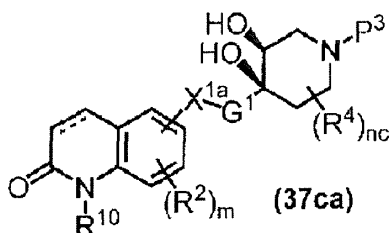
25 Los ejemplos del agente de reoxidación incluyen, por ejemplo, óxido de N-metilmorfolina, óxido de trimetilamina, hidroperóxido de terc-butilo y ferricianuro de potasio ( $K_3Fe(CN)_6$ ), y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad del agente de reoxidación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (42).

Además, se puede hacer reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless usando un ligando de amina asimétrica.

5 Los ejemplos del ligando de amina asimétrica incluyen, por ejemplo, éteres de hidroquinina tales como antraquinona-1,4-diil diéter de hidroquinina [(DHQ)<sub>2</sub>AQN], 2,5-difenil-4,6-pirimidinadiil diéter de hidroquinina [(DHQ)<sub>2</sub>PIR] y 1,4-ftalazinadiil diéter de hidroquinina [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL] y; éteres de hidroquinidina tales como antraquinona-1,4-diil diéter de hidroquinidina [(DHQD)<sub>2</sub>AQN], 2,5-difenil-4,6-pirimidinadiil diéter de hidroquinidina [(DHQD)<sub>2</sub>PIR] y 1,4-ftalazinadiil diéter de hidroquinidina [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL]. La cantidad del ligando de amina asimétrica usada es normalmente 0,001 a 1 equivalente molar con respecto al compuesto (42).

10 Por ejemplo, cuando se emplea un éter de hidroquinina, normalmente, es posible obtener, principalmente, un compuesto representado como la fórmula (37ca):

[Quím. 39]

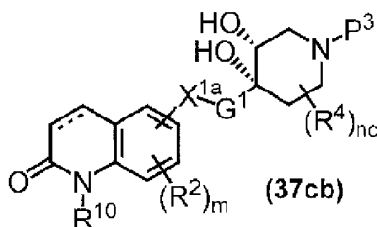


en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente

como el compuesto (37c).

15 Por ejemplo, cuando se usa un éter de hidroquinidina, normalmente, es posible obtener, principalmente, un compuesto representado como la fórmula (37cb):

[Quím. 40]



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente

como el compuesto (37c).

20 Además, es posible añadir una base, según sea necesario. Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, aminas aromáticas y aminas terciarias. La cantidad de la base usada normalmente es 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (42).

25 Además, se puede añadir un agente aditivo, según sea necesario. El ejemplo del agente aditivo incluye metanosulfonamida. La cantidad del agente aditivo usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (42).

Además, se puede usar un kit de reactivo comercialmente disponible tal como AD-mix- $\alpha$  (que comprende K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) o AD-mix- $\beta$  (que comprende K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

30 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa B-3-4: (42) -> (43))

Se puede obtener el compuesto (43), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (42) en un disolvente inerte en presencia de un agente de oxidación. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-4-4 anterior.

(Etapa B-3-5: (43) -> (37d))

- 5 Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37d), por ejemplo, tratando el compuesto (43) con un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (43).

15 El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa B-3-6: (43) -> (37e))

- 20 Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37e), por ejemplo, tratando el compuesto (43) con una fuente de ciano y una base.

Los ejemplos de la fuente de ciano incluyen, por ejemplo,  $\alpha$ -cianohidrinas tales como  $\alpha$ -hidroxiisobutironitrilo. La cantidad de la fuente de ciano usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (43).

25 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (43).

30 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa B-3-7: (43) -> (37f))

- 35 Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37f), haciendo reaccionar, por ejemplo, el compuesto (43) con haluro de hidrógeno en un disolvente inerte o en ausencia de disolvente.

Cuando Hal<sup>1</sup> es flúor, se puede usar dihidrogenotrifluoruro de tetrabutilamonio como el haluro de hidrógeno.

La cantidad del haluro de hidrógeno usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (43).

40 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa B-3-8: (43) + (44) -> (37g))

- 45 Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37g), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (43) con el compuesto (44).

La cantidad de compuesto (44) usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (43).

El compuesto (44) se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

5 La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa B-3-9: (43) + (45) -> (37h))

Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37h), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (43) con el compuesto (45) en un disolvente inerte.

10 La cantidad de compuesto (45) usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (43).

Además, se puede usar un compuesto de cobre como catalizador, según sea necesario.

15 Los ejemplos del compuesto de cobre incluyen por ejemplo, cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), cianuro de cobre (I), sulfato de cobre (II), o un complejo de sulfuro de dimetilo de los mismos. La cantidad del compuesto de cobre usado normalmente es 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (43).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, éteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

20 (Etapa B-3-10: (43) + (46) -> (37i))

Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37i), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (43) con el compuesto (46) en un disolvente inerte.

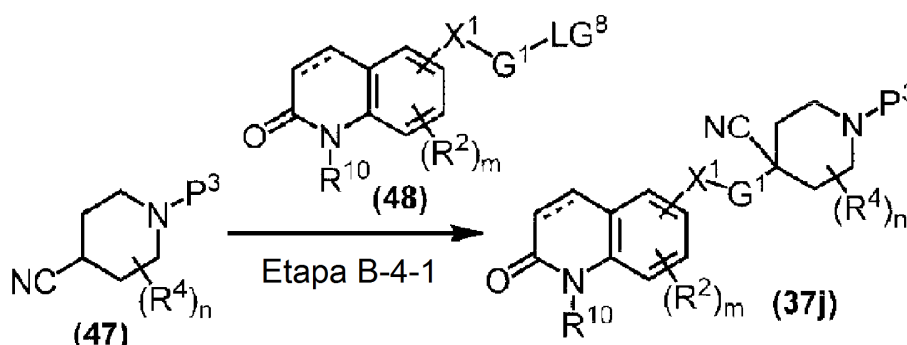
La cantidad de compuesto (46) usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (43).

25 Los ejemplos del metal alcalino representado como M incluyen potasio, sodio y cesio.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, alcoholes correspondientes al compuesto (46), o hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema B-4  
[Quím. 41]



30

en donde LG<sup>8</sup> representa un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa B-4-1: (47) + (48) -> (37j))

Entre los compuestos representados como la fórmula (37), se puede obtener el compuesto (37j), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (47) con el compuesto (48) en un disolvente inerte en presencia de una base.

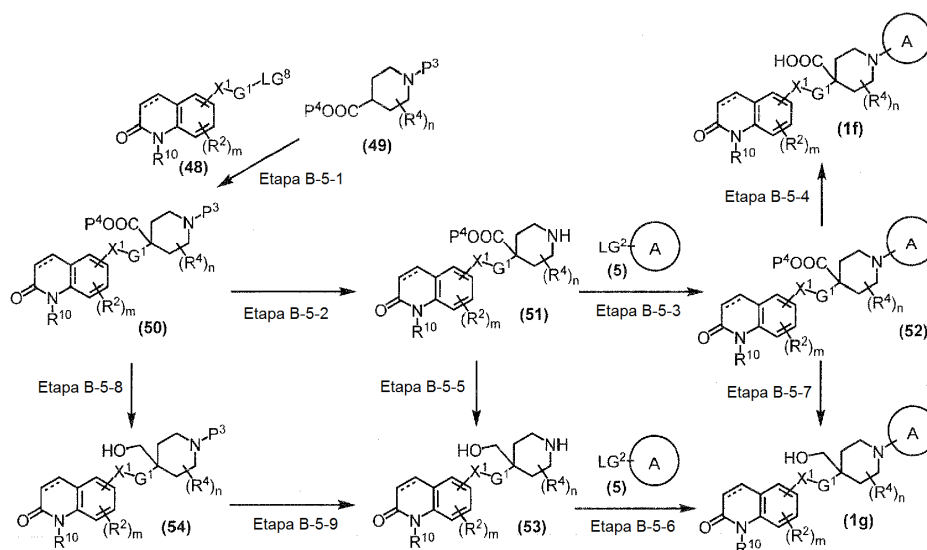
35 La cantidad de compuesto (48) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (47).

Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (47).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema B-5  
[Quím. 42]



10 en donde P<sup>4</sup> representa un grupo protector de carboxi; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.  
(Etapa B-5-1: (49) + (48) -> (50))

Se puede obtener el compuesto (50), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (49) con el compuesto (48) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa B-4-1 anterior.

15 (Etapa B-5-2: (50) -> (51))

Se puede obtener el compuesto (51) sometiendo el compuesto (50) a una reacción de desprotección. Por ejemplo, dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa B-1-2 anterior.

(Etapa B-5-3: (51) + (5) -> (52))

20 Se puede obtener el compuesto (52), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (51) con el compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-2-1 anterior.

(Etapa B-5-4: (52) -> (1f))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1f) sometiendo el compuesto (52) a una reacción de desprotección.

25 Se puede usar cualquiera de las reacciones conocidas como la reacción de desprotección, por ejemplo, cuando P<sup>4</sup> es alquilo inferior, dicho grupo se puede desproteger haciendo reaccionar el compuesto en un disolvente inerte en presencia de una base.

30 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (50).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

5 (Etapa B-5-5: (51) -> (53))

Se puede obtener el compuesto (53) sometiendo P<sup>4</sup> del compuesto (51) a la reacción de desprotección usando reacción similar a la de la etapa B-5-4 anterior dando el ácido carboxílico, y entonces sometiendo el compuesto obtenido a una reacción de reducción en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor, alternativamente, sometiendo el compuesto (51) directamente a una reacción de reducción en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor.

10

Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trietilborohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, dihidridobis(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio, complejo de borano-tetrahidrofurano e hidruro de diisobutilaluminio. La cantidad del agente reductor usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (51).

15

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa B-5-6: (53) + (5) -> (1g))

20

Se puede obtener el compuesto (1g), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (53) con el compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-2-1 anterior.

(Etapa B-5-7: (52) -> (1g))

25

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1g) sometiendo P<sup>4</sup> del compuesto (52) a la reacción de desprotección usando reacción similar a la de la etapa B-5-4 anterior dando el ácido carboxílico, y entonces sometiendo el compuesto obtenido a una reacción de reducción en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor, alternativamente, sometiendo el compuesto (52) directamente a una reacción de reducción en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa B-5-5 anterior.

30

(Etapa B-5-8: (50) -> (54))

Se puede obtener el compuesto (54) sometiendo P<sup>4</sup> del compuesto (50)) a la reacción de desprotección usando reacción similar a la de la etapa B-5-4 anterior dando el ácido carboxílico, y entonces sometiendo el compuesto obtenido a una reacción de reducción en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor, alternativamente, sometiendo el compuesto (50) directamente a una reacción de reducción en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa B-5-5 anterior.

35

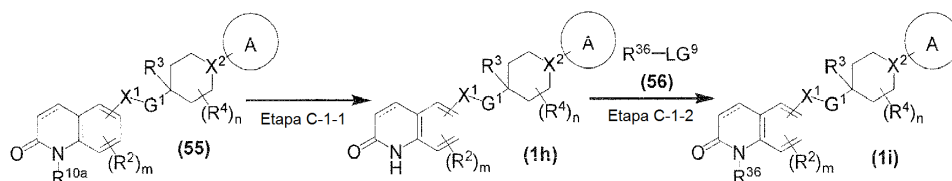
(Etapa B-5-9: (54) -> (53))

Se puede obtener el compuesto (53) sometiendo el compuesto (54) a una reacción de desprotección. Por ejemplo, dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa B-1-2 anterior.

### Método de preparación C: Diversas derivatizaciones

Esquema C-1

[Quím. 43]



40

en donde R<sup>10a</sup> representa un grupo protector de amino; LG<sup>9</sup> representa un grupo saliente; R<sup>36</sup> representa amino que tiene opcionalmente uno o más alquilo inferior, o alquilo inferior; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa C-1-1: (55) -> (1h))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1h) sometiendo el compuesto (55) a una reacción de desprotección.

5 Se puede usar cualquiera de las reacciones conocidas como la reacción de desprotección, por ejemplo, cuando R<sup>10a</sup> es 4-metoxibencilo (PMB), el compuesto (1h) se puede obtener por hidrogenación en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico, tratamiento con un agente de oxidación, o tratamiento en condiciones de ácido fuerte.

10 Cuando una subfórmula de la fórmula anterior (aa) es la fórmula representada como la fórmula (aa1) anterior, concretamente, se protege el compuesto (55) como el ácido imídico (protección de alquilo inferior), se puede obtener el compuesto (1h) tratándolo en una condición de ácido fuerte.

15 Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen, por ejemplo, gas hidrógeno, ácido fórmico, formiato de sodio, formiato de amonio, ciclohexeno, sal de ácido fosfínico e hidracina. Cuando se usa gas hidrógeno como la fuente de hidrógeno, la reacción se puede hacer bajo la presión de hidrógeno de aproximadamente 1 a 10 atm. La cantidad de otra fuente de hidrógeno usada es normalmente 1 equivalente molar a cantidades en exceso, preferentemente 1 a 10 equivalentes molares con respecto al compuesto (55).

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen, por ejemplo, paladio sobre carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, platino-carbono, níquel Raney y cobalto Raney. La cantidad del catalizador metálico usada es normalmente 0,001 a 1000 equivalentes molares, preferentemente 0,01 a 100 equivalentes molares con respecto al compuesto (55).

20 Los ejemplos del agente de oxidación incluyen agentes de oxidación de quinona tales como 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) y; agentes de oxidación metálica tales como hexanitratocerato (IV) de amonio (CAN). La cantidad del agente de oxidación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (55).

25 Los ejemplos del ácido fuerte incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bromhídrico y; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico. La cantidad del ácido fuerte usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (55).

30 Además, cuando se usa el ácido fuerte, es posible usar un secuestrante de cationes, según sea necesario. Los ejemplos del secuestrante de cationes incluyen, por ejemplo, anisol, tioanisol, fenol, m-cresol, p-cresol y sulfuro de dimetilo. La cantidad del secuestrante de cationes usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (55).

El ácido fuerte se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte.

35 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, cetonas, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-1-2: (1h) + (56) -> (1i))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1i), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1h) con el compuesto (56) en un disolvente inerte en presencia de una base.

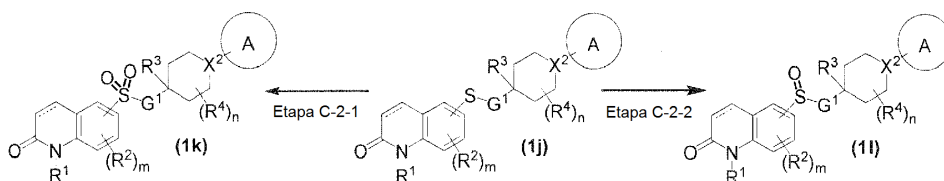
40 La cantidad de compuesto (56) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1h).

45 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1h).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

50 La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema C-2  
[Quím. 44]



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

(Etapa C-2-1: (1j) -> (1k))

5 Se puede obtener el compuesto (1k), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1j) en un disolvente inerte en presencia de un agente de oxidación.

10 Los ejemplos del agente de oxidación incluyen, por ejemplo, peróxidos inorgánicos (tales como peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio y peryodato de sodio), peróxidos orgánicos (tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico, ácido peracético y ácido trifluoroperacético) y dioxiranos (tales como dimetildioxirano). La cantidad del agente de oxidación usada es normalmente 2 a 10 equivalentes molares, preferentemente 2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1j).

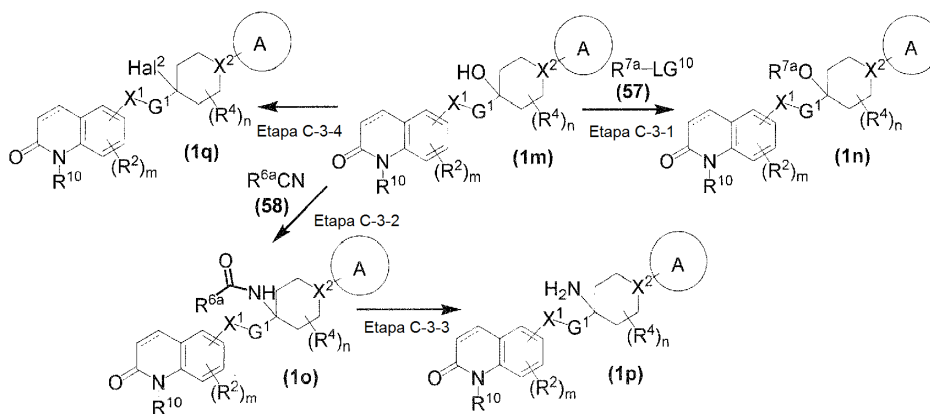
Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

15 (Etapa C-2-2: (1j) -> (1l))

Se puede obtener el compuesto (1l), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1j) en un disolvente inerte en presencia de un agente de oxidación. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa C-2-1 anterior. La cantidad del agente de oxidación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1j).

Esquema C-3  
[Quím. 45]



20 en donde R<sup>6a</sup> representa alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más amino que tiene opcionalmente uno o más alquilo inferior; R<sup>7a</sup> representa amino, alcanóilo inferior o alquilo inferior; Hal<sup>2</sup> representa halógeno; LG<sup>10</sup> representa un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa C-3-1: (1m) + (57) -> (1n))

25 Se puede obtener el compuesto (1n), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1m) con el compuesto (57) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-1-1 anterior.

Además, cuando R<sup>7a</sup> es alcanóilo inferior, es posible usar anhídrido de ácido carboxílico tal como (R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>O en lugar del compuesto (57).



## ES 2 743 788 T3

(Etapa C-3-2: (1m) + (58) -> (1o))

Se puede obtener el compuesto (1o), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1m) con el compuesto (58) en presencia de un ácido.

5 La cantidad de compuesto (58) usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1m).

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bromhídrico y; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1m).

10 El ácido o compuesto (58) se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, sulfóxidos y nitrilos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-3-3: (1o) -> (1p))

15 Se puede obtener el compuesto (1p), por ejemplo, tratando el compuesto (1o) con un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bromhídrico y; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1o).

20 El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, cetonas, amidas y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-3-4: (1m) -> (1q))

25 Se puede obtener el compuesto (1q), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1m) con un agente de halogenación en un disolvente inerte.

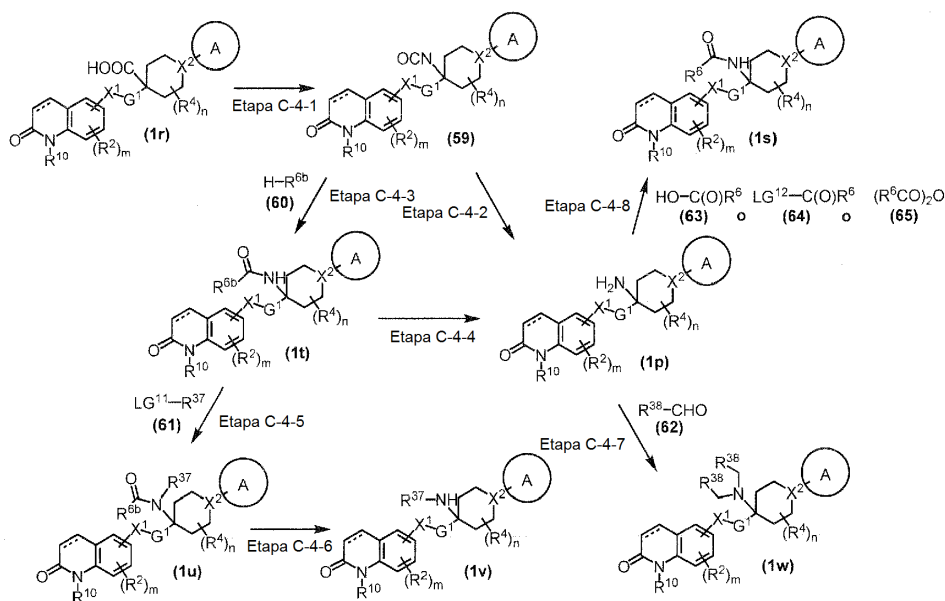
Los ejemplos del agente de halogenación incluyen, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, oxiclóruo de fósforo y pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo para cloración; bromuro de tionilo y tribromuro de fósforo para bromación; y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre y trifluoruro de dietilaminoazufre para fluoración.

30 La cantidad del agente de halogenación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares con respecto al compuesto (1m).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema C-4  
[Quím. 46]



en donde R<sup>6b</sup> representa alcoxi inferior; R<sup>37</sup> representa alquilo inferior; R<sup>38</sup> representa hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono; LG<sup>11</sup> o LG<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

5 (Etapa C-4-1: (1r) -> (59))

Se puede obtener el compuesto (59), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1r) con un compuesto de fosforilazida en un disolvente inerte en presencia de una base.

Los ejemplos del compuesto de fosforilazida incluyen, por ejemplo, difenilfosforilazida, bis(p-nitrofenil)fosforilazida y dietilfosforilazida. La cantidad del compuesto de fosforilazida usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1r).

Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, preferentemente, aminas terciarias, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1r).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente 40 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

20 (Etapa C-4-2: (59) -> (1p))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1p), por ejemplo, tratando el compuesto (59) con un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (59).

El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional.

30 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-4-3: (59) + (60) -> (1t))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1t), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (59) con el compuesto (60).

- 5 La cantidad de compuesto (60) usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (59).

El compuesto (60) se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte, además del compuesto (60).

- 10 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-4-4: (1t) -> (1p))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1p), por ejemplo, tratando el compuesto (1t) con un ácido.

- 15 Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1t).

- 20 El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, agua, alcoholes, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

- 25 (Etapa C-4-5: (1t) + (61) -> (1u))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1u), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1t) con el compuesto (61) en un disolvente inerte en presencia de una base.

La cantidad de compuesto (61) usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1t).

- 30 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1t).

- 35 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -40 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-4-6: (1u) -> (1v))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1v), por ejemplo, tratando el compuesto (1u) con un ácido. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa C-4-4 anterior.

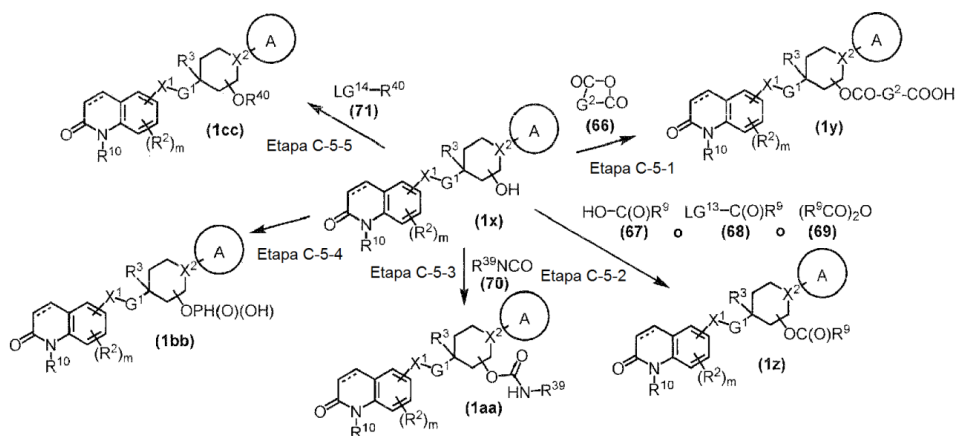
- 40 (Etapa C-4-7: (1p) + (62) -> (1w))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1w) haciendo reaccionar compuesto (1p) con el compuesto (62) en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor (reacción de aminación reductora).

- 45 La cantidad de compuesto (62) usada es normalmente 2 equivalentes molares hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1p).

- Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trietilborohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, dihidridobis(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutilaluminio, ácido fórmico, formiato de sodio y formiato de amonio. La cantidad del agente reductor usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1p).
- Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.
- La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.
- 10 (Etapas C-4-8: (1p) + (63) o (64) o (65) → (1s))
- Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1s) por la reacción de condensación del compuesto (1p) con el compuesto (63), (64) o (65) en un disolvente inerte.
- La cantidad respectiva del compuesto (63), (64) o (65) usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1p).
- 15 Además, es posible añadir una base, según sea necesario. Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1p).
- 20 Además, se puede usar un agente activo básico, según sea necesario. Los ejemplos del agente activo básico incluyen N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) y piridina. La cantidad del agente activo básico usada es normalmente 0,01 equivalentes molares hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1p).
- 25 Además, especialmente cuando la reacción de condensación se realiza con el compuesto (63), se prefiere usar un agente de condensación en la condensación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen, por ejemplo, carbodiimidas tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-ciclohexil-3-morfolinoetilcarbodiimida, 1-ciclohexil-3-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, 1,3-dietilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o sales de las mismas. La cantidad del agente de condensación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1p).
- 30 Además, se puede añadir un acelerador de la condensación, además del agente de condensación. Los ejemplos del acelerador de la condensación incluyen, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) e hidroxil-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOObt). La cantidad del acelerador de la condensación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1p).
- 35 Además, se pueden usar aminas terciarias tales como piridina como disolvente, o se puede usar un disolvente inerte.
- Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.
- 40 La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema C-5  
[Quím. 47]



en donde R<sup>39</sup> representa alquilo; R<sup>40</sup> representa bencilo que tiene opcionalmente uno o más alcoxi inferior, o alquilo inferior; LG<sup>13</sup> o LG<sup>14</sup> representan cada uno independientemente un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

5 (Etapa C-5-1: (1x) + (66) -> (1y))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1y) haciendo reaccionar compuesto (1x) con el compuesto (66) en un disolvente inerte.

La cantidad de compuesto (66) usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1x).

10 Además, se puede usar un agente activo básico, según sea necesario. Los ejemplos del agente activo básico incluyen N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) y piridina. La cantidad del agente activo básico usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1x).

Además, se puede usar piridina, etc., como disolvente, o se puede usar un disolvente inerte.

15 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-5-2: (1x) + (67) o (68) o (69) -> (1z))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1z) por la reacción de condensación del compuesto (1x) con el compuesto (67), (68) o (69) en un disolvente inerte.

20 La cantidad respectiva del compuesto (67), (68) o (69) usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1x). Además, es posible añadir una base, según sea necesario. El ejemplo de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1x). Además, se puede usar un agente activo básico, según sea necesario. Los ejemplos del agente activo básico incluyen, N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) y piridina. La cantidad del agente activo básico usada es normalmente 0,01 equivalentes molares hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1x).

30 Además, especialmente cuando la reacción de condensación se realiza con el compuesto (67), se prefiere usar un agente de condensación en la condensación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen, por ejemplo, carbodiimidas tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-ciclohexil-3-morfolinoetilcarbodiimida, 1-ciclohexil-3-(4-dietilaminociclohexil)-carbodiimida, 1,3-dietilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o sales de las mismas. La cantidad del agente de condensación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1x).

Además, se puede añadir un acelerador de la condensación, además del agente de condensación. Los ejemplos del acelerador de la condensación incluyen, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y hidrox-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOOBt). La cantidad del acelerador de la condensación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1x).

5

Además, se pueden usar aminas terciarias tales como piridina como disolvente, o se puede usar un disolvente inerte.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

10 La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-5-3: (1x) + (70) -> (1aa))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1aa), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1x) con el compuesto (70) en un disolvente inerte.

15

La cantidad de compuesto (70) usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1x).

Además, se puede usar un agente activo básico, según sea necesario. Los ejemplos del agente activo básico incluyen, N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) y piridina. La cantidad del agente activo básico usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1x).

20

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa C-5-4: (1x) -> (1bb))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1bb), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1x) con fosfito de difenilo en un disolvente inerte en presencia de una base.

25

La cantidad de fosfito de difenilo usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1x).

Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1x).

30

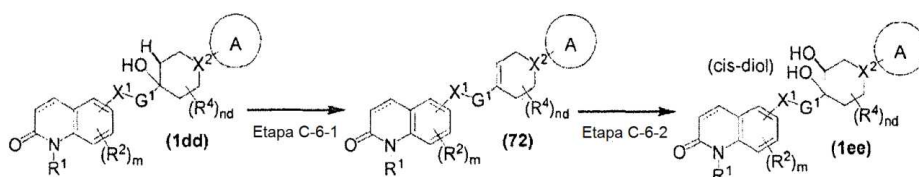
Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

35 (Etapa C-5-5: (1x) + (71) -> (1cc))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1cc), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1x) con el compuesto (71) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-1-1 anterior.

Esquema C-6  
[Quím. 48]



40 en donde nd es un número entero de 0 a 7; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa C-6-1: (1dd) -> (72))

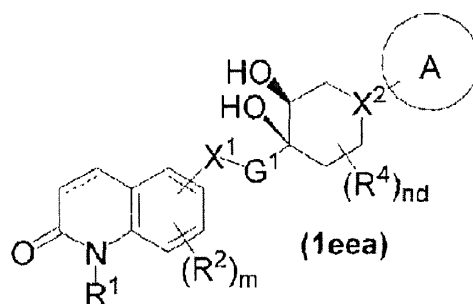
Se puede obtener el compuesto (72), por ejemplo, transformando el hidroxilo en el compuesto (1dd) en un grupo saliente usando cualquier método conocido seguido por reacción de olefinación. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-10-1 anterior.

(Etapa C-6-2: (72) -> (1ee))

- 5 Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1ee), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (72) en un disolvente inerte en presencia de tetraóxido de osmio y un agente de reoxidación. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa B-3-3 anterior.

Similar a la etapa B-3-3 anterior, cuando, por ejemplo, se usa un éter de hidroquinina como catalizador, normalmente, es posible obtener, principalmente, un compuesto representado como la fórmula (1eea):

[Quím. 49]

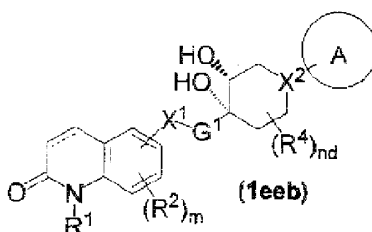


10

en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente como compuesto (1ee).

Por ejemplo, cuando se usa un éter de hidroquinidina, normalmente, es posible obtener, principalmente, un compuesto representado como la fórmula (1eeb):

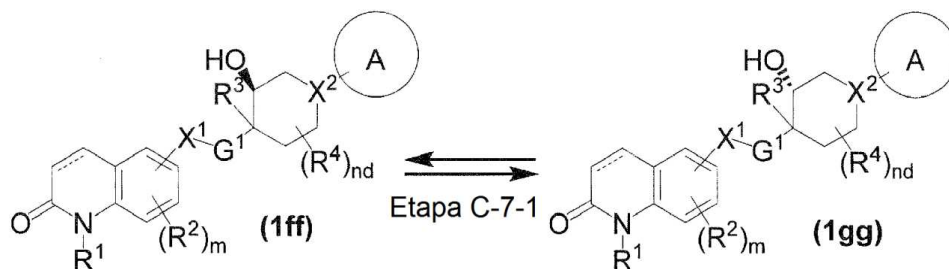
[Quím. 50]



15

en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente como compuesto (1ee).

Esquema C-7  
[Quím. 51]



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente

- 20 (Etapa C-7-1: (1ff) <-> (1gg))

Entre los compuestos representados como la fórmula (1), se puede obtener el compuesto (1gg) a partir del compuesto (1ff) por reacción de Mitsunobu, seguido por una reacción de hidrólisis.

La reacción de Mitsunobu se puede realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1ff) con ácido carboxílico en un disolvente inerte, en presencia de azodiéster de ácido carboxílico y fosfina.

5 Los ejemplos del azodiéster de ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dibencilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. La cantidad del azodiéster de ácido carboxílico usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1ff).

Los ejemplos de la fosfina incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, triclorhexilfosfina y tributilfosfina. La cantidad de la fosfina usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1ff).

10 Los ejemplos del ácido carboxílico incluyen ácido benzoico, ácido p-nitrobenzoico y ácido p-metoxibenzoico. La cantidad del ácido carboxílico usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (1ff).

Además, se puede hacer reacción de hidrólisis después de la reacción de Mitsunobu, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto en un disolvente inerte en presencia de una base.

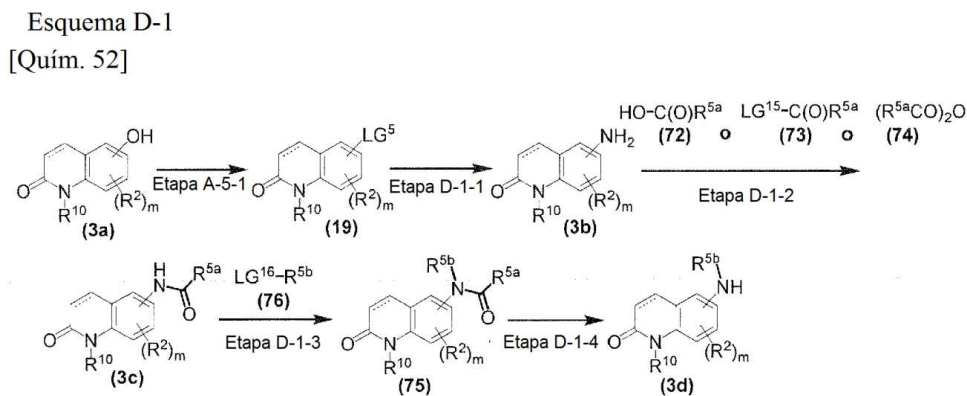
15 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (1ff).

20 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Además, se puede obtener el compuesto (1ff) a partir del compuesto (1gg) usando un método similar.

#### Método de preparación D: Síntesis de materiales de partida



25 en donde R<sup>5a</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior; R<sup>5b</sup> representa alquilo inferior; LG<sup>15</sup> y LG<sup>16</sup> representan cada uno independientemente un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa D-1-1: (19) -> (3b))

30 Entre los compuestos representados como la fórmula (3), se puede obtener el compuesto (3b) a partir del compuesto (19) usando cualquier método conocido para introducir amino, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (19) con benzofenona imina o hexametildisilazano en un disolvente inerte, en presencia de base y catalizador de metal de transición, seguido por la hidrólisis del compuesto obtenido.

Los ejemplos de la benzofenona imina incluyen, por ejemplo, benzofenona imina y 4,4' -dimetoxibenzofenona imina.

35 La cantidad de la benzofenona imina o hexametildisilazano usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (19).

40 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (19).



Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(tri-(terc-butilfosfina))paladio (0), fenilalilcloro[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazol-2-iliden]paladio (II) y fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidiniliden]paladio (II); catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre (I) y óxido de cobre (I); catalizadores de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); catalizadores de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad del catalizador de metal de transición usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (19).

Además, se puede añadir un ligando, según sea necesario. Los ejemplos del ligando incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno. La cantidad del ligando usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (19).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, alcoholes, agua, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa D-1-2: (3b) + (72) o (73) o (74) -> (3c))

Entre los compuestos representados como la fórmula (3), se puede obtener el compuesto (3c) por la reacción de condensación del compuesto (3b) con el compuesto (72), (73) o (74) en un disolvente inerte. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa C-4-8 anterior.

(Etapa D-1-3: (3c) + (76) -> (75))

Se puede obtener el compuesto (75), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (3c) con el compuesto (76) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa C-4-5 anterior.

(Etapa D-1-4: (75) -> (3d))

Entre los compuestos representados como la fórmula (3), se puede obtener el compuesto (3d), por ejemplo, tratando el compuesto (75) con un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (75).

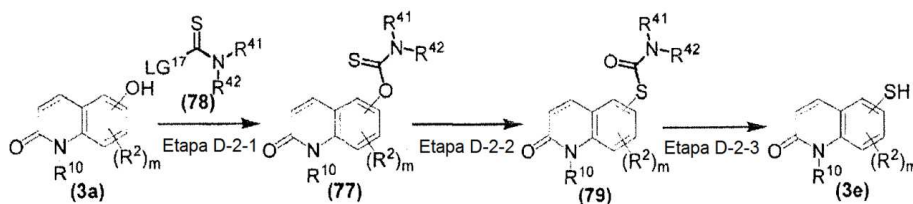
El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, agua, alcoholes, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

#### Esquema D-2

[Quím. 53]



en donde  $R^{41}$  y  $R^{42}$  representan cada uno independientemente alquilo inferior;  $LG^{17}$  representa un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa D-2-1: (3a) + (78) -> (77))

Se puede obtener el compuesto (77), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (3a) con el compuesto (78) en un disolvente inerte en presencia de una base.

La cantidad de compuesto (78) usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (3a).

- 5 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (3a).
- 10 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, alcoholes, agua, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa D-2-2: (77) -> (79))

- 15 Se puede obtener el compuesto (79) por tratamiento térmico del compuesto (77) en un disolvente inerte.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, alcoholes, agua, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente 100 a 300 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

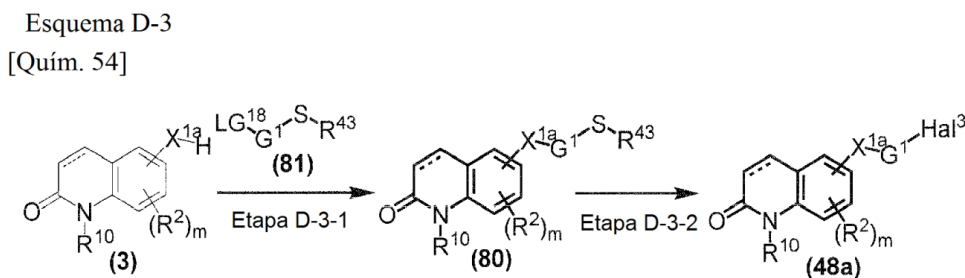
- 20 (Etapa D-2-3: (79) -> (3e))

Entre los compuestos representados como la fórmula (3), se puede obtener el compuesto (3e), por ejemplo, tratando el compuesto (79) con una base seguido por hidrólisis.

- 25 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias y amidas de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (79).

- 30 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, agua, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.



en donde  $R^{43}$  representa alquilo inferior;  $LG^{18}$  representa un grupo saliente;  $Hal^3$  representa halógeno; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 35 (Etapa D-3-1: (3) + (81) -> (80))

Se puede obtener el compuesto (80), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (81) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar similar a la etapa A-1-1 anterior.

(Etapa D-3-2: (80) -> (48a))

- 40 Entre los compuestos representados como la fórmula (48), se puede obtener el compuesto (48a), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (80) con un agente de halogenación en un disolvente inerte. Los ejemplos del

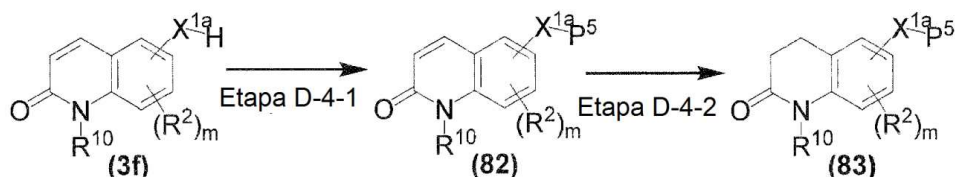
agente de halogenación incluyen, por ejemplo, cloruro de sulfurilo, fluoruro de sulfurilo. La cantidad del agente de halogenación usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares con respecto al compuesto (80).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

5 La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

Esquema D-4

[Quím. 55]



en donde P<sup>5</sup> representa un grupo protector; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa D-4-1: (3f) -> (82))

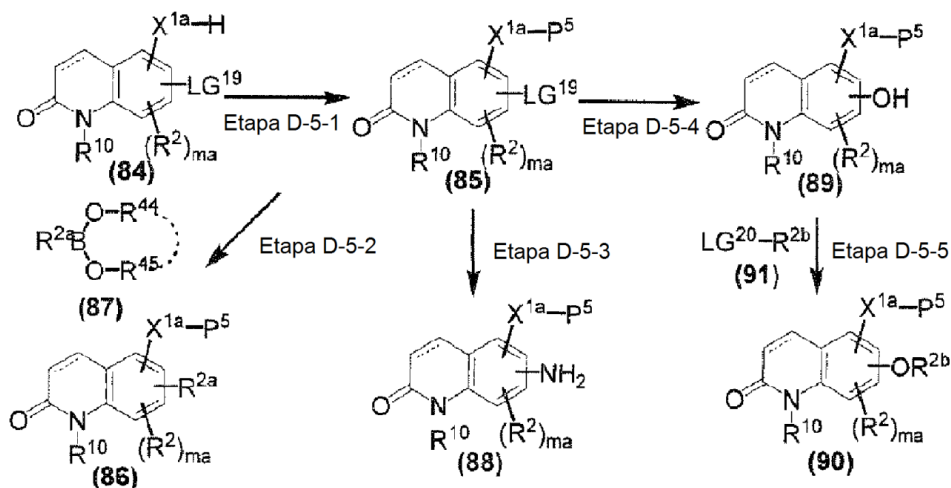
10 Se puede obtener el compuesto (82) sometiendo el compuesto (3f) a cualquiera reacción conocida para introducir un grupo protector.

(Etapa D-4-2: (82) -> (83))

Se puede obtener el compuesto (83), por ejemplo, sometiendo el compuesto (82) a una reacción de reducción en un disolvente inerte en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa A-5-5 anterior.

Esquema D-5

[Quím. 56]



15 en donde R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan cada uno independientemente alquilo inferior; R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, o R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup> pueden formar conjuntamente un anillo; LG<sup>19</sup> representa un grupo saliente; LG<sup>19</sup> y LG<sup>20</sup> representan cada uno independientemente un grupo saliente; ma es un número entero de 0 a 2; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

20 (Etapa D-5-1: (84) -> (85))

Se puede obtener el compuesto (85) sometiendo el compuesto (84) a reacción conocida para introducir un grupo protector.

(Etapa D-5-2: (85) + (87) -> (86))

25 Se puede obtener el compuesto (86), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (85) con el compuesto (87) en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de metal de transición.

La cantidad de compuesto (87) usada es normalmente 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 0,2 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (85).

5 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (85).

10 Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(tri-(terc-butilfosfina))paladio (0), fenilalilcloro[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazol-2-iliden]paladio (II) y fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidiniliden]paladio (II); catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre (I) y óxido de cobre (I); catalizadores de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); catalizadores de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad del catalizador de metal de transición usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (85).

15 Además, se puede añadir un ligando, según sea necesario. Los ejemplos del ligando incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno. La cantidad del ligando usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (85).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

25 (Etapa D-5-3: (85) -> (88))

Se puede obtener el compuesto (88) a partir del compuesto (85) usando cualquier método conocido para introducir amino, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (85) con benzofenona imina o hexametildisilazano en un disolvente inerte en presencia de base y catalizador de metal de transición, seguido por la hidrólisis del compuesto obtenido. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa D-1-1 anterior.

30 (Etapa D-5-4: (85) -> (89))

35 Se puede obtener el compuesto (89) a partir del compuesto (85) usando cualquier método conocido para introducir hidroxilo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (85) con un diéster de ácido diborónico, que es  $((R^{B1}O)_2B)_2$  en donde  $R^{B1}$  representan cada uno independientemente alquilo inferior o pueden formar conjuntamente un anillo (tal como bis(pinacolato)diboro), o un éster de ácido borónico, que es  $B(OR^{B2})_3$  en donde  $R^{B2}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, en un disolvente inerte, seguido por la hidrólisis del compuesto obtenido.

La reacción de hidrólisis se puede hacer usando Oxone (nombre comercial registrado), hidroxiamina y una base.

La cantidad del diéster de ácido diborónico o éster de ácido borónico usada es normalmente 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (85).

40 Cuando se usa el diéster de ácido diborónico, se prefiere que reaccione en presencia de base y catalizador de metal de transición.

45 Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, carboxilatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, aminas aromáticas, aminas terciarias, amidas de metal y alcóxidos de metal, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de la base usada normalmente es 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto (85). Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), bis(tri-(terc-butilfosfina))paladio (0), fenilalilcloro[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazol-2-iliden]paladio (II) y fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidiniliden]paladio (II); catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre (I) y óxido de cobre (I); catalizadores de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); catalizadores de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad del catalizador de metal de transición usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (85).

55

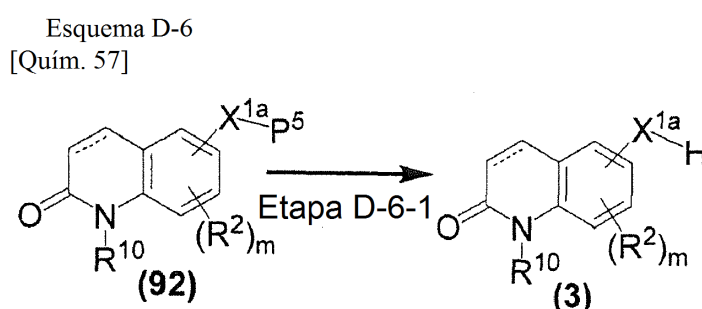
Además, se puede añadir un ligando, según sea necesario. Los ejemplos del ligando incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(dicrohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno. La cantidad del ligando usada es normalmente 0,001 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (85).

- 5 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

(Etapa D-5-5: (89) + (91) -> (90))

- 10 Se puede obtener el compuesto (90), por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (89) con el compuesto (91) en un disolvente inerte en presencia de una base. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa C-4-5 anterior.

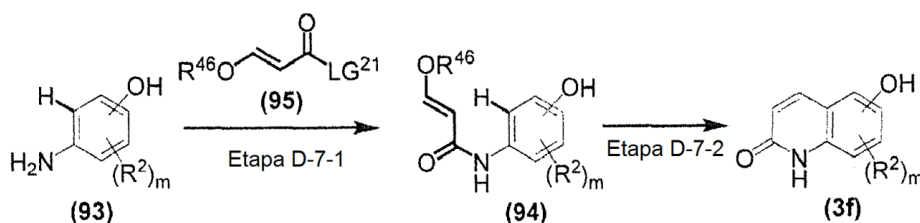


en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 15 (Etapa D-6-1: (92) -> (3))

Se puede obtener el compuesto (3) sometiendo el compuesto (92) a cualquier reacción de desprotección conocida.

Esquema D-7  
[Quím. 58]



en donde  $R^{46}$  representa alquilo inferior;  $LG^{21}$  representa un grupo saliente; y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 20 (Etapa D-7-1: (93) + (95) -> (94))

Se puede obtener el compuesto (94) por una reacción de condensación del compuesto (93) con el compuesto (95) en un disolvente inerte. Dicha reacción se puede realizar en condiciones similares a la etapa C-4-8 anterior.

(Etapa D-7-2: (94) -> (3f))

- 25 Entre los compuestos representados como la fórmula (3), se puede obtener el compuesto (3f), por ejemplo, tratando el compuesto (94) con un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada. La cantidad de ácido usada es normalmente 1 equivalente molar hasta cantidades en exceso con respecto al compuesto (94).

- 30

El ácido se puede usar como un disolvente, o se puede usar un disolvente inerte adicional.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, agua, alcoholes, cetonas, amidas, nitrilos y sulfóxidos, y también es posible usar cualesquiera dos o más de ellos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es normalmente -80 a 150 °C. El tiempo de reacción es normalmente 0,1 a 200 horas.

- 5 Se puede preparar el compuesto (1) de la presente invención por cualquier método de síntesis que incluya las etapas respectivas anteriores o un método análogo a los descritos anteriormente. Además, los productos intermedios y los materiales de partida en las etapas respectivas se pueden preparar considerando cualquier método de síntesis que incluya las etapas respectivas anteriores o un método análogo a los descritos anteriormente, o un método en Ejemplos de referencia y Ejemplos desvelado en el presente documento o un método análogo a aquellos descritos en los ejemplos, y un método conocido o públicamente conocido en la fecha de presentación de la presente solicitud. Cuando un producto intermedio o un material de partida está comercialmente disponible, dicho compuesto se puede usar tal cual.

- 15 Además, en la preparación del compuesto (1), es posible derivatizar adicionalmente el compuesto obtenido sometiendo opcionalmente el compuesto a cualquiera de las reacciones conocidas, tales como diversas reacciones de alquilación, reacciones de acilación, reacciones de amidación, reacciones de esterificación, reacciones de eterificación, reacciones de halogenación, reacciones de hidroxilación, reacciones de aminación, reacciones de acoplamiento de arilo, reacciones de condensación tal como reacción de extensión de carbono, reacciones de adición, reacciones de sustitución, reacciones de oxidación, reacciones de reducción, reacciones de deshidratación y reacciones de hidrólisis, además de las etapas anteriores.

- 20 Si fuera necesario, se puede proteger un grupo funcional en los materiales de partida y los productos intermedios para las etapas respectivas anteriores con cualquier grupo protector usando cualquier método conocido antes someter a una reacción específica, y después de completarse dicha reacción específica, el grupo protector se puede desproteger usando cualquier método conocido.

- 25 Se puede usar cada producto intermedio y el compuesto final en las etapas respectivas anteriores en la siguiente etapa tal cual, o es posible aislar y purificar el compuesto después del fin de la reacción. Por ejemplo, cuando el compuesto se debe aislar y purificar, se puede enfriar la mezcla de reacción y se somete a un procedimiento para aislar el producto de reacción en bruto tal como filtración, condensación o extracción, y entonces el producto de reacción en bruto se puede someter a un procedimiento de purificación común tal como cromatografía en columna o recristalización para aislar y purificar el producto de la mezcla de reacción.

- 30 Los materiales de partida, los productos intermedios y los compuestos finales y el compuesto (1) de la presente invención incluyen sus solvatos en los que un disolvente se añade al compuesto (por ejemplo, hidratos y solvato de etanol etc.).

- 35 Los materiales de partida, los productos intermedios y los compuestos finales y el compuesto (1) de la presente invención incluyen sus isómeros geométricos, estereoisómeros e isómeros ópticos. Estos isómeros se pueden separar por cualquier método de separación conocido. Por ejemplo, un compuesto racémico se puede separar en un isómero estéricamente puro usando un método común de resolución óptica (por ejemplo, resolución óptica por cristalización, resolviendo directamente por una cromatografía, etc.). Además, es posible preparar un compuesto ópticamente activo usando un material de partida ópticamente activo apropiado.

- 40 Los materiales de partida y los compuestos finales en las etapas respectivas anteriores se pueden usar en forma de una sal apropiada. Los ejemplos de dichas sales incluyen los ejemplificados a continuación como la sal del compuesto (1) de la presente invención.

- 45 Cuando un compuesto obtenido en las etapas respectivas o un producto comercialmente disponible está en una forma libre, es posible convertir el compuesto en una sal deseada usando un método en sí conocido. Alternativamente, cuando un compuesto obtenido en las etapas respectivas o un producto comercialmente disponible está en una forma de sal, es posible convertir el compuesto en una forma libre deseada u otra forma de sal deseada usando un método en sí conocido.

El Compuesto (1) en la presente invención incluye una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 Entre el Compuesto (1) en la presente invención, el compuesto con uno o más grupos básicos puede formar una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo del ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico y ácido láctico.

- 55 Entre el Compuesto (1) en la presente invención, el compuesto con uno o más grupos ácidos puede formar una sal con una base farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de la base incluye, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio, y una base orgánica tal como metilamina,

dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, guanidina, piridina, picolina y colina.

5 El Compuesto (1) en la presente invención incluye el compuesto en donde uno o más átomos están sustituidos con uno o más átomos isotópicos. Un ejemplo del átomo isotópico incluye, por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$  y  $^{18}\text{O}$ .

Una formulación médica/composición farmacéutica que comprende como principio activo el Compuesto (1) en la presente invención se ilustra como sigue.

10 La formulación médica, en la que el Compuesto (1) en la presente invención se formula en la forma de la formulación médica usual, que se prepara con el Compuesto (1) en la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo incluye un diluyente o un excipiente tal como una carga, un agente de carga, un aglutinante, un agente de adición de la humedad, un disgregante, un agente tensioactivo y un lubricante como se usa comúnmente.

15 Dicha formulación médica se puede seleccionar de diversas formas dependiendo de los fines terapéuticos, y un ejemplo típico de formulación incluye, por ejemplo, un comprimido, una píldora, un polvo, un líquido, una suspensión, una emulsión, un gránulo, una cápsula, un supositorio y una inyección (tal como un líquido y una suspensión).

20 Se puede usar ampliamente cualquier vehículo conocido como vehículo usado en la preparación de una formulación de comprimido, e incluye, por ejemplo, un excipiente tal como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín y celulosa cristalina, un aglutinante tal como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, Shellac, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona, un disgregante tal como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarano, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato cálcico, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicérido, y almidón, lactosa, un supresor de la disgregación tal como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado, un promotor de la absorción tal como sal de amonio cuaternario, y laurilsulfato de sodio, un humectante tal como glicerina y almidón, un adsorbente tal como almidón, lactosa, caolín, bentonita y sílice coloidal, un lubricante tal como talco purificado, estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol.

El comprimido también se puede formular, si se necesita, como un comprimido con un recubrimiento común que incluye, por ejemplo, un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido encapsulado en gelatina, un comprimido recubierto entérico, un comprimido recubierto de película, un comprimido doble o un comprimido multicapa.

30 Se puede usar ampliamente cualquier vehículo conocido como vehículo usado en la preparación de una formulación de píldora, e incluye, por ejemplo, un excipiente tal como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco, un aglutinante tal como polvo de goma arábica, polvo de tragacanto, gelatina y etanol, y un disgregante tal como laminarano, y agar.

35 Se puede usar ampliamente cualquier vehículo conocido como vehículo usado en la preparación de una formulación de supositorio, e incluye, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcohol superior, ésteres de alcohol superior, gelatina y glicérido semisintético.

40 Es preferible en la preparación de una inyección que un líquido, una emulsión y una suspensión se esterilicen y hechos isotónicos con la sangre. Se puede usar ampliamente cualquier diluyente conocido como diluyente usado en la preparación del líquido, emulsión y suspensión, e incluye, por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano. En este caso, la formulación médica puede comprender una cantidad suficiente de sal, glucosa o glicerina para preparar la disolución isotónica, y también puede comprender un agente solubilizante común, agente tampón, agente calmante, y similares, así como un colorante, agente conservante, perfume, aromatizante, edulcorante, y otros productos medicinales, si se necesita.

45 La cantidad del Compuesto (1) en la presente invención contenida en una formulación médica no está limitada y se puede ajustar opcionalmente con un amplio intervalo; es preferible que la formulación médica comprenda normalmente 1 a 70 % en peso del Compuesto (1) en la presente invención.

50 Un método de administración de la formulación médica en la presente invención no está limitado y la formulación médica se puede administrar dependiendo de diversas formas farmacéuticas, edades y sexos de los pacientes, estados de enfermedad, y otras afecciones. Por ejemplo, se puede administrar por vía oral un comprimido, píldora, líquido, suspensión, emulsión, gránulo y cápsula. Se puede administrar una inyección por vía intravenosa únicamente o en combinación con un fluido de sustitución común tal como glucosa y aminoácido, y si se necesita, se puede administrar únicamente por vía intramuscular, por vía intradérmica, por vía subcutánea o por vía intraperitoneal. Un supositorio se puede administrar rectalmente.

55 Una cantidad de dosificación de la formulación médica se puede ajustar opcionalmente dependiendo de pautas posológicas, edades y sexos de los pacientes, el grado de enfermedad, y otras afecciones; puede ser normalmente

administrada en 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente 0,1 a 50 mg/kg, de peso corporal por día en una dosis única o dosis múltiples.

5 La cantidad de dosificación se puede variar basándose en las diversas afecciones, y en algunos casos puede ser suficiente una cantidad de dosificación inferior a la anterior y en otros casos puede ser necesaria una cantidad de dosificación superior a la anterior .

10 El Compuesto (1) en la presente invención tiene una eficacia específica en particular contra bacterias de la tuberculosis tales como micobacterias, que incluyen el género de las bacterias de la tuberculosis, y el género de micobacterias no tuberculosas, y también tiene una excelente actividad contra bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos. No solo muestra una actividad antibacteriana *in vitro*, sino que también expresa una actividad antibacteriana en la administración por vía oral *in vivo* debido a su distribución favorable en los tejidos pulmonares que es el órgano principalmente infectado. Así, el Compuesto (1) en la presente invención es útil como un agente para diagnosticar, prevenir y/o tratar tuberculosis.

15 El Compuesto (1) en la presente invención no induce diarrea como se observa en los agentes antibacterianos conocidos con un amplio espectro para bacterias comunes tales como bacterias Gram-positivas y bacterias Gram-negativas, y pueden llegar a ser una sustancia medicinal que permite administración a largo plazo.

20 El Compuesto (1) en la presente invención es eficaz para bacterias parasitarias intracelulares tales como bacterias de la tuberculosis de origen humano que son parasitarias en macrófagos y tienen en una prueba bactericida una actividad bactericida más fuerte a una baja concentración que los agentes antituberculosos existentes. Así se puede esperar que se reduzca la tasa de recaída en tuberculosis, que con el tiempo permite una quimioterapia de corto plazo.

Debido a una toxicidad inferior a los fármacos existentes, también se puede esperar que el Compuesto (1) en la presente invención se use a largo plazo en el tratamiento de tuberculosis latente.

25 El Compuesto (1) en la presente invención muestra una baja actividad inhibitoria contra una enzima metabolizante de fármacos y una baja posibilidad de una inducción enzimática de CYP3A. Debido a problemas limitados sobre la interacción de fármacos, se puede esperar un uso de combinación con otros agentes terapéuticos. Los agentes capaces del uso de combinación incluyen, por ejemplo, un primer fármaco anti-tuberculosis, un fármaco anti-tuberculosis secundario, un antimicrobiano de quinolona, un antimicrobiano de macrólido, un antimicrobiano de oxazolidinona, una sulfamida, un fármaco anti-VIH, delamanid, bedaquilina, o PA-824, Sutezolid actualmente en desarrollo.

30 Ejemplos

### EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención se describe con más detalle con referencia a ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos de prueba. Estos ejemplos no pretenden limitar la presente invención, y se pueden modificar dentro del alcance de la presente invención.

35 El término "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos se refiere normalmente a una temperatura entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 35 °C. Una relación de disolventes mixtos se refiere a una relación en volumen, a menos que se especifique de otro modo. % se refiere a % en peso, a menos que se especifique de otro modo.

40 Se determinó RMN <sup>1</sup>H (espectro de resonancia magnética nuclear de protones) a temperatura ambiente usando una RMN con transformada de Fourier (uno cualquiera de Bruker AVANCE 300 (300 MHz), Bruker AVANCE 500 (500 MHz), Bruker AVANCE III 400 (400 MHz) y Bruker AVANCE III 500 (500 MHz)). En una cromatografía en columna de gel de sílice, cuando se describe como básico, se usó un gel de sílice unido a aminopropilsilano.

Ejemplo de referencia 1

(2E)-N-(2-Cloro-5-hidroxifenil)-3-etoxiprop-2-enamida

45 A una disolución de 3-amino-4-clorofenol (10,35 g), piridina (6,41 mL) en N,N-dimetilacetamida (90 mL), se añadió gota a gota una disolución de cloruro de (2E)-3-etoxiprop-2-enoilo (10,9 g) en N,N-dimetilacetamida (10 mL) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (10,7 g).

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,01 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,39 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 12,1 Hz), 8,13 (1H, s a), 8,33 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 2



(2E)-3-Etoxi-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)prop-2-enamida

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 1.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,36 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,49-6,55 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,9 Hz), 7,22 (1H, s a), 7,67 (1H, d, J = 12,1 Hz), 8,08 (1H, s a), 8,23-8,29 (1H, m).

5 Ejemplo de referencia 3

(2E)-N-(2,3-Difluoro-5-metoxifenil)-3-etoxiprop-2-enamida

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 1.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,78 (3H, s), 3,97 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,35 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,38-6,46 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,82-7,87 (1H, m).

10 Ejemplo de referencia 4

(2E)-N-(2,4-Dibromo-3-fluoro-5-metoxifenil)-3-etoxiprop-2-enamida

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 1.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (3H, s), 4,00 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,36 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 12,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,1 Hz).

15 Ejemplo de referencia 5

8-Fluoro-5-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

A ácido clorhídrico conc. (270 mL), se añadió gota a gota una disolución de (2E)-3-etoxi-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)prop-2-enamida (27,0 g) en metanol (135 mL) a 65 °C, entonces la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 30 min. Se vertió la disolución de reacción en agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (19,2 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,46 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 8,8 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,6 Hz), 10,33 (1H, s a), 11,60 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 6

8-Cloro-5-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 5.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,8 Hz), 10,68 (1H, s), 10,75 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 7

7,8-Difluoro-5-metoxiquinolin-2(1H)-ona

30 A ácido sulfúrico conc. (17 mL) se añadió (2E)-N-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-etoxiprop-2-enamida (1,66 g) a 70-80 °C, y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Después de añadirse la disolución de reacción a agua con hielo, se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (1,0 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,90 (3H, s), 6,45 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 1,5 Hz), 12,00 (1H, s).

35 Ejemplo de referencia 8

6,8-Dibromo-7-fluoro-5-metoxiquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 7.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,91 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 10,96-11,10 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 9

40 7-Fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó una suspensión de 7-fluoro-5-metoxiquinolin-2(1H)-ona (29,0 g) y 10 % de paladio sobre carbono (10 g) en ácido acético (600 mL) a 105 °C durante 2,5 h. Se separaron por filtración los

materiales insolubles y se concentró el filtrado. Se lavó el residuo con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (25,7 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,56-2,62 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,82 (3H, s), 6,15 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,1 Hz), 7,92 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 10

7,8-Difluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 9.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,58-2,64 (2H, m), 2,90-2,96 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,37 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,3 Hz), 7,51 (1H, s a).

10 Ejemplo de referencia 11

7-Amino-8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se calentó hasta reflujo durante 20 h una mezcla de 7-amino-8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,90 g) y 48 % de bromuro de hidrógeno en agua (18 mL). Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se lavó con 48 % de bromuro de hidrógeno en agua. Se agitó el sólido obtenido en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se recogió el cristal precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (0,68 g).

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,30-2,36 (2H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 4,90 (2H, s a), 5,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,90 (1H, s a), 9,60 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 12

7-Fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 11.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,37-2,42 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,5 Hz), 6,14 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 2,4 Hz), 6,23 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,4 Hz), 9,01-11,2 (2H, m).

Ejemplo de referencia 13

7,8-Difluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 11.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,39-2,44 (2H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 6,37 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 6,6 Hz), 9,86 (1H, s a), 10,16 (1H, s).

Ejemplo de referencia 14

8-Fluoro-5-hidroxi-7-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 11.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,11 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,36-2,44 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,28 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,25 (1H, s), 9,77 (1H, s).

Ejemplo de referencia 15

8-Cloro-7-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 11.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,41-2,50 (2H, m), 2,72-2,82 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 11,1 Hz), 9,48 (1H, s a), 10,22 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 16

7-Fluoro-5-hidroxi-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 11.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,99 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,34-2,40 (2H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 6,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 9,45 (1H, s), 9,69 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 17

## 8-Etil-7-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 A una disolución de 8-etil-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (150 mg) en diclorometano (5 mL), se añadió gota a gota una disolución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano (2,02 mL) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (1 mL) a la disolución de reacción, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (100 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,34-2,39 (2H, m), 2,53-2,57 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 6,25 (1H, d, J = 11,7 Hz), 9,50 (1H, s), 9,71 (1H, s).

## 10 Ejemplo de referencia 18

## 6,8-Difluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 A una disolución de 5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,50 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se añadió triflato de fluoropiridinio (2,27 g), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante la noche. Se concentró la disolución de reacción, se añadió agua al residuo, y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (38 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,44 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, t, J = 10,7 Hz), 9,57 (1H, s a), 9,97 (1H, s a).

## 20 Ejemplo de referencia 19

## 8-Cloro-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una disolución de 8-cloro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2,00 g), 3,4-dihidro-2H-pirano (2,55 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,51 g) en diclorometano (40 mL). Se lavó la disolución de reacción con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (2,74 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,48-1,78 (3H, m), 1,79-2,08 (3H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91-3,13 (2H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,79-3,90 (1H, m), 5,34-5,45 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,38 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 20

## 30 8-Fluoro-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 19.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,57-1,75 (3H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,96-3,10 (2H, m), 3,58-3,66 (1H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 5,35 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,2 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,90 (1H, s a).

## 35 Ejemplo de referencia 21

## 7-Bromo-8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 A una disolución de 8-fluoro-5-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (29,8 g) en metanol/agua (3/1) (900 mL), se añadió bromuro de cobre (II) (62,1 g), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3 h. Se añadió agua a la disolución de reacción, entonces se enfrió en hielo para recoger el precipitado sobre un filtro. Al precipitado resultante se añadió acetato de etilo (1000 mL), y después de someter a reflujo durante un rato, se separaron los materiales insolubles por filtración. Se concentró el filtrado y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (21,4 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,59-2,67 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,71 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 22

## 45 7-Amino-8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó hasta reflujo una disolución de benzofenona imina (31,3 mL), 7-bromo-8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (21,4 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (3,65 g), terc-butóxido de sodio (19,5 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,79 g) en tolueno (250 mL) durante 2 h. Se filtró la disolución de

reacción sobre Celite, se añadieron agua (150 mL) y ácido clorhídrico 6 N (75 mL) al filtrado y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en hidróxido sódico acuoso, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (13,0 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,36 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,66 (3H, s), 5,04 (2H, s a), 6,05 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,76 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 23

8-Fluoro-5-metoxi-7-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 7-bromo-8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (50 mg), ácido metilborónico (16,4 mg), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (14,9 mg) y trifosfato de potasio (77 mg) en 1,4-dioxano (2 mL) a 100 °C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y se separaron los materiales insolubles por filtración. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano -> diclorometano/metanol) proporcionando el compuesto del título (34 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,26 (3H, d, H = 1,8 Hz), 2,55-2,65 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,79 (3H, s), 6,32 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,14 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 24

8-Fluoro-7-hidroxi-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 A una disolución de 8-fluoro-5-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (98 mg) en etanol (7 mL), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (32,8 mg) e hidróxido sódico (24,4 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 72 h. Después de separarse el disolvente de la disolución de reacción por destilación, al residuo se añadió cloruro de amonio saturado acuoso, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (20 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,36-2,41 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,69 (3H, s), 6,20 (1H, d, J = 6,6 Hz), 9,72 (1H, s a), 9,90 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 25

8-Fluoro-5-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó hasta reflujo una disolución de 8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (50 g), bis(pinacolato)diboro (98 g), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (5,50 g) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (6,79 g) en tetrahidrofurano (900 mL) durante 2,5 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se concentró la disolución de reacción, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (44,5 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,35 (12H, s), 2,57-2,63 (2H, m), 2,94-3,00 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,50 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 26

7-Etoxi-8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 A una disolución de 8-fluoro-7-hidroxi-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,1 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (0,864 g) y yoduro de etilo (0,505 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y el sólido se recogió sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (1,05 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,77 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,43 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,00 (1H, s a).

45 Ejemplo de referencia 27

7-Etoxi-8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 17.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,37-2,42 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,98 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,20 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,34 (1H, s), 9,82 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 28

## 8-Bromo-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 A una disolución de 7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (10 g) en ácido acético (600 mL), se añadió gota a gota bromo (2,76 mL), y entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se vertió la disolución de reacción en agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (8,31 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,42-2,53 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,82 (1H, d, J = 11,1 Hz), 9,17 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 29

## 10 8-Cloro-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Bajo atmósfera de argón, se agitó una disolución de 8-bromo-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (11,3 g) y cloruro de cobre (I) (8,56 g) en N-metil-2-pirrolidona (300 mL) a 130 °C durante 20 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa al 5 % de cloruro de amonio, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano) proporcionando el compuesto del título (7,31 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,41-2,53 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 9,60 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 30

## 7-Fluoro-5-metoxi-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 8-bromo-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,23 g), ácido metilborónico (0,81 g), fosfato de potasio (2,86 g) y aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,73 g) en 1,4-dioxano (25 mL) a 110 °C durante 1 h. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró, y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol). El material obtenido se trató con carbón vegetal activado, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título (410 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,06 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,54-2,60 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,34 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,30-7,40 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 31

## 7-Fluoro-5-metoxiquinolin-2(1H)-ona

30 Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó una suspensión de 6,8-dibromo-7-fluoro-5-metoxiquinolin-2(1H)-ona (40,6 g), hidróxido sódico (9,13 g) y 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono (4 g) en N,N-dimetilacetamida (800 mL) a 45 °C durante 2 h. Se separaron por filtración los materiales insolubles usando Celite, se vertió el filtrado en agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N (57,1 mL). Se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (18,2 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,92 (3H, s), 6,37 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,63-6,72 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,81 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 32

## 8-Etenil-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 8-bromo-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (100 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,3-dioxaborolano (112 mg), carbonato sódico (116 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (42,2 mg) en 1,4-dioxano/agua (5/1) (2 mL) a 100 °C durante la noche. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró, y entonces el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (50 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,55-2,61 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,56-5,65 (2H, m), 6,36 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,45-6,55 (1H, m), 7,66 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 33

## 8-Etil-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 8-etenil-7-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 mg) en ácido acético (4 mL) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (50 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción sobre Celite y los disolventes del filtrado se separaron por destilación. Se añadió agua al residuo obtenido, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (150 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDC13) δ ppm: 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,51-2,60 (4H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,34 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,39 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 34

5-(Benciloxi)-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 Se agitó una disolución de 7-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (500 mg), carbonato de potasio (496 mg) y bromuro de bencilo (0,39 mL) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en agua fría, y se recogió el precipitado sobre un filtro, se lavó con agua, etanol y dietil éter proporcionando el compuesto del título (748 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDC13) δ ppm: 2,56-2,62 (2H, m), 2,92-2,97 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,17 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,1 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 7,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 35

5-(Benciloxi)-8-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 28.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDC13) δ ppm: 2,55-2,61 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 7,44 (1H, s).

Ejemplo de referencia 36

5-[(3,5-Dimetilbencil)oxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 34.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 2,28 (6H, s), 2,42-2,49 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 4,99 (2H, s), 6,66 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,9 Hz), 6,95-7,04 (4H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 37

5-[(3,5-Dimetilbencil)oxi]-8-fluoro-7-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó hasta reflujo una disolución de 5-[(3,5-dimetilbencil)oxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g), bis(pinacolato)diboro (1,27 g), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (0,07 g) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (0,09 g) en tetrahydrofurano (20 mL) durante 10 h. Después de que se dejara enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron metanol (20 mL) seguido por Oxone (marca comercial registrada) (2,46 g) en agua (20 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y se recogió el cristal precipitado sobre un filtro, entonces se lavó con agua, etanol y dietil éter proporcionando el compuesto del título (500 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 2,28 (6H, s), 2,38-2,43 (2H, m), 2,74-2,79 (2H, m), 4,91 (2H, s), 6,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,96 (1H, s), 7,02 (2H, s), 9,72 (1H, s), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 38

5-[(3,5-Dimetilbencil)oxi]-8-fluoro-7-(tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Se agitó una mezcla de 5-[(3,5-dimetilbencil)oxi]-8-fluoro-7-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (100 mg), 3,4-dihidro-2H-pirano (1 mL) y ácido p-toluenosulfónico (10,9 mg) a temperatura ambiente durante 30 min, y se extrajo con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Se separó el disolvente de la fase orgánica por destilación, y entonces el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (106 mg, 84 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,50-1,90 (6H, m), 2,27 (6H, s), 2,39-2,43 (2H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 3,31-3,54 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,95 (2H, s), 5,48 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,95 (1H, s), 7,03 (2H, s), 10,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 39

5-(Benciloxi)-7-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 5-(benciloxi)-8-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g), bis(pinacolato)diboro (1,45 g), acetato de potasio (0,84 g) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,12 g) en DMSO (10 mL) a 110 °C durante 3,5 h. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (850 mg).
- RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,31 (12H, s), 2,41-2,50 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 9,19 (1H, s).
- 10 Ejemplo de referencia 40
- 5-(Benciloxi)-7-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
- A una disolución de 5-(benciloxi)-7-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (800 mg) en metanol (6 mL) se añadió Oxone (marca comercial registrada) (1,86 g) en agua (6 mL) con enfriamiento con agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A la disolución de reacción se añadió agua, se recogió el precipitado sobre un filtro, y se lavó con agua. Se purificó el cristal en bruto obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (300 mg).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN) δ ppm: 2,46-2,52 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,49-6,56 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,34-7,46 (5H, m), 7,80 (1H, s).
- Ejemplo de referencia 41
- 20 5-(Benciloxi)-7-fluoro-8-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 38.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,5-2,0 (4H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,90-4,92 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,40-7,45 (5H, m), 8,18 (1H, s).
- Ejemplo de referencia 42
- 25 8-Fluoro-5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
- A una disolución de 8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2,17 g) en etanol/acetato de etilo (1:1) (40 mL) se añadió 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono (humedecido con 50 % de agua) (0,2 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción y los disolventes del filtrado se separaron por destilación. El residuo se lavó con hexano proporcionando el compuesto del título (1,39 g).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,61-2,69 (2H, m), 2,81-2,88 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 5,31 (1H, s), 6,43 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,71-6,78 (3H, m), 7,09-7,14 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 43
- 8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
- 35 A una disolución con agitación de 8-fluoro-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (8,8 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió 60 % de hidruro de sodio (1,46 g) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 20 min. Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (5,40 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. A la disolución de reacción se añadió cloruro de amonio saturado acuoso, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (12,7 g).
- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,56-1,72 (3H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,82-2,98 (2H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,26 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,27-5,30 (1H, m), 6,73-6,84 (4H, m), 7,10-7,15 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 44
- 45 8-Cloro-1-(4-metoxibencil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,52-2,03 (6H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,67-2,87 (2H, m), 3,54-3,65 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,75-3,88 (1H, m), 5,30-5,44 (3H, m), 6,68-6,76 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03-7,15 (3H, m).

## Ejemplo de referencia 45

## 8-Cloro-5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 A una disolución de 8-cloro-1-(4-metoxibencil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (43,7 g) en etanol (450 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico piridinio (5,47 g) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en agua con hielo, la disolución se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (33,75 g, cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,42-2,54 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,26 (2H, s a), 6,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,98-7,05 (3H, m), 9,79 (1H, s a).

## 10 Ejemplo de referencia 46

## 5-[(3,5-Dimetilbencil)oxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,67 (4H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,56-2,61 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,84-3,92 (1H, m), 4,87 (2H, s), 5,20 (2H, s), 5,28-5,30 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,95-6,99 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz).

## Ejemplo de referencia 47

## 2,8-Dicloroquinolin-5-ol

20 A una disolución de 8-cloro-5-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (13,0 g) en N,N-dimetilformamida (150 mL), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (14,52 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo, se recogió el precipitado sobre un filtro y se lavó con agua. El cristal obtenido se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se destiló el disolvente proporcionando el compuesto del título (9,8 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,03 (1H, s a).

## 25 Ejemplo de referencia 48

## 2-Cloro-8-fluoroquinolin-5-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 47.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,88-6,94 (1H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,47-8,55 (1H, m), 10,74 (1H, s a).

## 30 Ejemplo de referencia 49

## 2-Cloro-8-fluoro-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 19.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,83 (3H, m), 1,93-2,15 (3H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 5,57 (1H, t, J = 3,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,7 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 8,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz).

## Ejemplo de referencia 50

## 8-Fluoro-2-metoxiquinolin-5-ol

40 A una disolución de 2-cloro-8-fluoro-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)quinolina (2,65 g) en N,N-dimetilformamida (25 mL), se añadió gota a gota metóxido de sodio (disolución 5 M de metanol) (5,6 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, se neutralizó con ácido acético, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. Se disolvió el residuo en metanol (25 mL), se añadió ácido clorhídrico 5 N (2 mL) al mismo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) y agua (150 mL), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (1,61 g).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4,11 (3H, s), 5,38 (1H, s a), 6,60 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 8,4 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 51

2,8-Dicloro-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)quinolina

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 19.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,72-1,81 (2H, m), 1,93-2,14 (4H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 5,62 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo de referencia 52

8-Cloro-2-metoxiquinolin-5-ol

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 50.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4,14 (3H, s), 5,70 (1H, s a), 6,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 53

8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de 8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (10,0 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (5,14 g) a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 min, y se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (16,0 mL) a la misma gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h, luego a temperatura ambiente durante 7 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se destiló el disolvente proporcionando el compuesto del título (23,2 g, cuant.).

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,56-2,63 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,92 (2H, s), 5,22 (2H, s a), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 6,88-6,93 (2H, m), 7,09-7,14 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m).

25 Ejemplo de referencia 54

7,8-Difluoro-1-(4-metoxibencil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 53.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,57-2,63 (2H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,51 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 6,1 Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 6,88-6,93 (2H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

30 Ejemplo de referencia 55

7,8-Difluoro-5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 42.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,61-2,68 (2H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,22 (2H, s a), 5,40-6,20 (1H, señal ancha), 6,34-6,42 (1H, m), 6,74-6,80 (2H, m), 7,08-7,14 (2H, m).

35 Ejemplo de referencia 56

8-Fluoro-5-[(metilsulfanil)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de 8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (5,0 g) y carbonato de potasio (5,72 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL), se añadió gota a gota sulfuro de clorometilmetilo (3,32 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 36 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (4,95 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,26 (3H, s), 2,60-2,25 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,15 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 9,2 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 57

8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-[(metilsulfanil)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,61-2,67 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,22 (2H, s a), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,5 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 58

5 5-(Clorometoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una disolución de 8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-[(metilsulfanil)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (5,48 g) en diclorometano (100 mL), se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (1,22 mL) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h. Se separó el disolvente por destilación proporcionando el compuesto del título (5,3 g, cuant.).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,60-2,66 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s a), 5,84 (2H, s), 6,74-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,5 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 59

4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo

15 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de ácido 4-etil-1-terc-butil-piperidin-1,4-dicarboxílico (9,75 g) en tetrahydrofurano (90 mL), se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (disolución 2 M de heptano/tetrahydrofurano/etilbenceno) (19,7 mL) a -70 °C, se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h, se añadió gota a gota una disolución de 5-(clorometoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (5,3 g) en tetrahydrofurano (50 mL), y se agitó la mezcla de reacción a -40 °C durante 7 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (6,31 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,48-1,58 (2H, m), 2,17-2,24 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 2,83-3,15 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,79-4,04 (4H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (2H, s a), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,77 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 60

4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

30 A una disolución de ácido 4-etil-1-terc-butil-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxílico (6,31 g) en acetato de etilo (60 mL) se añadió ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo (60 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadió acetato de etilo y agua, la mezcla de reacción se basificó con hidróxido sódico acuoso, y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (5,37 g, cuant.).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,59 (2H, m), 1,87 (1H, s a), 2,19-2,27 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,74-2,84 (4H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (2H, s a), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 61

40 8-Cloro-5-[(metilsulfanil)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 56.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,26 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,17 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 62

45 8-Cloro-1-(4-metoxibencil)-5-[(metilsulfanil)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,21 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 63

8-Cloro-5-(clorometoxi)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 58.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (3H, s), 5,37 (2H, s), 5,85 (2H, s), 6,70-6,73 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 64

Ácido 4-etil-1-terc-butil-4-([8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 59.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52 (2H, a), 2,19-2,22 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,66-2,69 (2H, m), 3,00 (2H, s a), 3,73 (3H, s), 3,92 (4H, s a), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz).

## Ejemplo de referencia 65

4-([8-Cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,64-1,69 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,67-2,70 (2H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz).

## Ejemplo de referencia 66

20 1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

25 Se agitó una disolución de 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (5,37 g), 2,3,5-tricloropiridina (2,50 g) y carbonato de potasio (2,37 g) en N-metil-2-pirrolidona (50 mL) a 100 °C durante 3 días. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, y se agitó la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (3,17 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74-1,83 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s a), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

## Ejemplo de referencia 67

1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,80 (2H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,05-3,12 (2H, m), 3,69-3,77 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,23 (2H, s a), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 68

4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,69 g), 2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridina (1 g), tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) (0,105 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,178 g) y terc-butóxido de sodio (1,10 g) en tolueno (20 mL) a 100 °C durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio

## ES 2 743 788 T3

anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,36 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,77-1,82 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,34-2,37 (2H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 69

1-(2,4-Diclorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 68.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,85 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,84 (4H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

15 Ejemplo de referencia 70

1-(2,5-Diclorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (300 mg), 1,4-dicloro-2-yodobenceno (0,103 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (11,7 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (19,85 mg) y carbonato de cesio (415 mg) en tolueno (6 mL) a 110 °C durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (240 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,26-7,27 (1H, m).

Ejemplo de referencia 71

30 4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74-1,80 (2H, m), 2,35-2,38 (2H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 2,80-2,82 (2H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,88-6,91 (2H, m), 7,09-7,13 (4H, m).

Ejemplo de referencia 72

1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,78-2,83 (4H, m), 3,23-3,26 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,81-6,85 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 73

45 1-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,77-2,84 (4H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz,

3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 74

5 4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4,5-triclorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 8,9 Hz), 7,07 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, s).

10 Ejemplo de referencia 75

4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,34-2,36 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,01-3,03 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 6,4 Hz).

Ejemplo de referencia 76

20 1-(2,5-Difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,84 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,88 (4H, m), 3,32-3,35 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,56-6,66 (2H, m), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,92-6,97 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 77

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 68.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,78 (2H, m), 2,30-2,32 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,13-3,19 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,88 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 78

35 4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,73-1,79 (2H, m), 2,30-2,33 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,08-3,20 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,61 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

40 Ejemplo de referencia 79

1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (0,85 g), 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (0,616 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,033 g), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) (0,063 g) y carbonato de cesio (1,177 g) en tolueno (12 mL) a 110 °C durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (555 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,70-6,77 (3H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 6,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 80

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,88 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 81

15 4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,93 (5H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 82

4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,84 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,41-3,43 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,98 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 83

30 1-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,81-1,87 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,91 (4H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,07 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45-7,46 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 84

1-(2,4-Difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,75-6,84 (6H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 85

45 4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,86 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

5 Ejemplo de referencia 86

1-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-1,81 (2H, m), 2,33-2,35 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,86 (4H, m), 2,95-2,97 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 87

15 1-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 7,5 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 6,4 Hz).

Ejemplo de referencia 88

1-(2',4'-Dicloro-2,5-difluorobifenil-4-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (287 mg), ácido 2,4-diclorofenilborónico (108 mg) y aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (17,7 mg) en 1,2-dimetoxietano (4 mL) se añadió disolución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,651 mL), y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 20 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (213 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 89

1-(4'-Cloro-2,2',5-trifluorobifenil-4-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 88.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,39-2,41 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,40-3,42 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,77 (3H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m).

45 Ejemplo de referencia 90

4-([8-Cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,71-6,73 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz).

5 Ejemplo de referencia 91

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-([8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (2H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 6,84-6,88 (1H, m), 7,02-7,07 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 92

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-([8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,79 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 3,13-3,21 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 6,84-6,89 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 93

20 Ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

25 A una disolución de 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (3,17 g) en metanol/ tetrahydrofurano (1:1) (60 mL) se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (10,3 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 5,5 h. Se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadieron agua y ácido clorhídrico 5 N para acidificar el residuo de la reacción, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (3,15 g, cuant.).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,75-1,84 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s a), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,70-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 94

Ácido 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,71-1,80 (2H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,13-3,22 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,69-3,78 (2H, m), 3,99 (2H, s), 5,22 (2H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,70-6,74 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,93 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,77 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 95

40 Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70-2,00 (2H, a), 2,31-2,47 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,10-3,47 (4H, a), 3,73 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 8,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 96

Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico



Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,85 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,91 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,95-6,97 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17-7,19 (1H, m), 7,35-7,36 (1H, m).

5 Ejemplo de referencia 97

Ácido 1-(2,5-diclorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,86 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,83-2,92 (4H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 98

15 Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70-1,85 (2H, a), 2,39-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,98-3,09 (2H, a), 3,50-3,53 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 6,87-6,94 (2H, m), 7,07-7,14 (4H, m).

20 Ejemplo de referencia 99

Ácido 1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,86 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,89 (4H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,82-6,86 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 100

Ácido 1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 2,41-2,44 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,90 (4H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,1 Hz), 6,72-6,74 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 101

35 Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4,5-triclorofenil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,84 (2H, m), 2,41-2,44 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,92 (4H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,50-6,52 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,12 (3H, m), 7,44 (1H, s).

Ejemplo de referencia 102

Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,77-1,82 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,03-3,05 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 6,83-6,91 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 6,3 Hz).

Ejemplo de referencia 103

- 5 Ácido 1-(2,5-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,85 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,34-3,36 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,57-6,62 (1H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,92-6,98 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 104

Ácido 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,80 (2H, m), 2,33-2,35 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,81-6,89 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 105

- 20 Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,75-1,80 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,62 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 106

Ácido 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,77-1,83 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,77 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 6,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 107

- 35 Ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,73 (2H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

- 40 Ejemplo de referencia 108

Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,99 (2H, a), 2,43-2,46 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,84 (2H, m), 2,96-3,12 (2H, a), 3,31-3,34 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,72-6,73 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,92-7,08 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 109

Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,72-1,78 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,57-2,60 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 2,92-2,96 (2H, m), 3,38-3,41 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,73 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,79-6,82 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,44-7,46 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 110

- 10 Ácido 1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,89 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,93-3,04 (2H, a), 3,35-3,38 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,11-7,12 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 111

Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,40-2,84 (8H, m), 3,48-3,74 (7H, m), 4,08 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,21 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,84-6,99 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 112

Ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-carboxílico

- 25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,97 (2H, a), 2,29 (3H, s), 2,40-2,44 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,81-3,05 (4H, m), 3,21-3,39 (2H, a), 3,71 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,72-6,73 (2H, m), 6,82-6,92 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 113

- 30 Ácido 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,97 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,89-2,99 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,74 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 114

Ácido 1-(2',4'-dicloro-2,5-difluorobifenil-4-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,95-2,08 (2H, a), 2,45-2,48 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 3,10-3,24 (2H, a), 3,48-3,50 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 6,73-6,74 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,1 Hz), 6,99-7,08 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,1 Hz).

- 45 Ejemplo de referencia 115

Ácido 1-(4'-cloro-2,2',5-trifluorobifenil-4-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,88 (2H, m), 2,42-2,45 (2H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,99-3,04 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,80 (3H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m).

Ejemplo de referencia 116

10 Ácido 4-([8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 2,87-2,91 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,67-6,68 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,04-7,06 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz).

15 Ejemplo de referencia 117

Ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-([8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,72 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,67-6,69 (2H, m), 6,86-6,89 (1H, m), 7,02-7,06 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 118

Ácido 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-([8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,75-1,82 (2H, m), 2,32-2,35 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,72 (2H, m), 3,14-3,28 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84-6,90 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 119

30 Ácido 1-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-4-([8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Se agitó una disolución de ácido 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxílico (1,33 g) y anisol (0,527 mL) en ácido trifluoroacético (10 mL) a 65 °C durante 3 h. Se concentró la disolución de reacción, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,00 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,70-1,75 (2H, m), 2,18-2,21 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,89 (4H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,03 (1H, m), 7,05-7,52 (1H, m), 8,06-8,07 (1H, m), 10,03 (1H, s), 12,28-13,00 (1H, a).

Ejemplo de referencia 120

Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-([8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,78-2,83 (4H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 4,05 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,02 (1H, s), 12,59-12,79 (1H, a).

Ejemplo de referencia 121

45 Ácido 1-(2,5-diclorofenil)-4-([8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,74-1,79 (2H, m), 2,19-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,86 (4H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 7,17 (1H, d J = 2,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,03 (1H, s), 12,54-12,81 (1H, a).

5 Ejemplo de referencia 122

Ácido 4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,34-2,41 (2H, m), 2,51-2,58 (4H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,34-7,35 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 8,57-8,63 (1H, a).

Ejemplo de referencia 123

Ácido 1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,20-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,85 (4H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 4,05 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,03 (1H, s), 12,60-12,81 (1H, a).

Ejemplo de referencia 124

Ácido 4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxílico

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,15-2,18 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,84 (4H, m), 2,98-3,01 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,64 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,38-7,41 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 6,4 Hz), 10,03 (1H, s), 12,58-12,73 (1H, a).

Ejemplo de referencia 125

25 Ácido 1-(2,5-difluorofenil)-4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,18-2,20 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 4,04 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,71-6,76 (1H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,12-7,17 (1H, m), 10,03 (1H, s), 12,71 (1H, s a).

30 Ejemplo de referencia 126

Ácido 4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-1-(2,4,5-triclorofenil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,79 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 4,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,37 (1H, s), 7,76 (1H, s), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 127

Ácido 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,71 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,11-3,12 (4H, m), 4,02 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 128

Ácido 4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,71 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,04-3,12 (4H, m), 4,02 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,03 (1H, m), 7,13 (2H, t, J = 9,3 Hz), 10,03 (1H, s), 12,68 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 129

Ácido 1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 4,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,04 (1H, s), 12,69 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 130

Ácido 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,71-1,77 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,88 (4H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,57-6,64 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,1 Hz), 10,04 (1H, s), 12,72 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 131

Ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,18-2,21 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,84 (4H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,03 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 133

Ácido 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67-1,75 (2H, m), 2,12-1,19 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02-3,10 (2H, m), 3,62-3,69 (2H, m), 4,02 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,75-7,81 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,03 (1H, s), 12,72 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 134

30 Ácido 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 A una suspensión de ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico (1,46 g) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadieron trietilamina (0,456 mL) y difenilfosforilazida (0,705 mL), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h. Se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadió agua, y se separaron por filtración los materiales insolubles proporcionando el compuesto del título (1,41 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-2,02 (4H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 3,06 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,17-3,26 (2H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 135

40 5-[[1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,92 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,20-3,28 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,11-7,17 (1H, m), 7,49 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 2,5 Hz).

45 Ejemplo de referencia 136

8-Fluoro-5-[[1-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,98 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,65-2,68 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,7 Hz), 7,51 (1H, s a), 8,02 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 137

5-[[1-(2,4-Diclorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,93-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 2,99-3,08 (4H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 138

5-[[1-(2,5-Diclorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,00-3,08 (4H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,17-7,22 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,69 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 139

8-Fluoro-5-((4-isocianato-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il)metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,98-2,08 (4H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 2,94-2,98 (2H, m), 3,02-3,06 (2H, m), 3,54-3,57 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,41-6,44 (1H, m), 6,86-7,46 (5H, m), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 140

5-[[1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,89-6,96 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 141

8-Fluoro-5-((1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-isocianatopiperidin-4-il)metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-1,95 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,05-3,08 (6H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,3 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,63 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 6,1 Hz).

Ejemplo de referencia 142

35 (4-[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)-1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134. En lugar de 1,4-dioxano, se usó terc-butanol como disolvente.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42 (9H, s), 1,92-1,98 (2H, m), 2,22-2,24 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,93-3,06 (6H, m), 4,13 (2H, s), 4,46 (1H, s a), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,89-6,93 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,4 Hz), 7,54-7,63 (2H, m).

Ejemplo de referencia 143

5-[[1-(2,5-Difluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,38-3,41 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,61-6,65 (1H, m), 6,69-6,73 (1H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,50 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 144

- 5 8-Fluoro-5-[[4-isocianato-1-(2,4,5-triclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,97-3,07 (4H, m), 3,28-3,30 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,16 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,50 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 145

- 10 5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,93 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 146

- 15 8-Fluoro-5-[[4-isocianato-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,94 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,00-3,09 (4H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,63-6,66 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 147

- 20 5-[[1-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

- 25 Ejemplo de referencia 148

5-[[1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,90-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,35-3,37 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,9 Hz), 7,58 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 149

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,32-3,34 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92-6,95 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 150

8-Fluoro-5-[[4-isocianato-1-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89-1,98 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,81-6,87 (2H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).



## Ejemplo de referencia 151

8-Fluoro-5-({1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-isocianatopiperidin-4-il}metoxi)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,90-1,99 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,7 Hz).

## Ejemplo de referencia 152

- 10 5-({1-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-isocianatopiperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,13-7,16 (3H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz).

- 15 Ejemplo de referencia 153

5-{{1-(2,4-Difluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,90-1,95 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,94 (2H, m), 2,99-3,05 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,80-6,87 (3H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

## Ejemplo de referencia 154

8-Fluoro-5-{{1-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-isocianatopiperidin-4-il}metoxi}-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,93-1,96 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,82-6,93 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

## Ejemplo de referencia 155

- 30 5-({1-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-isocianatopiperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,94 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,97 (4H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,5 Hz).

- 35 Ejemplo de referencia 156

5-{{1-(2',4'-Dicloro-2,5-difluorobifenil-4-il)-4-isocianatopiperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,79 (3H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 6,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,1 Hz).

## Ejemplo de referencia 157

- 45 5-{{1-(4'-Cloro-2,2',5-trifluorobifenil-4-il)-4-isocianatopiperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,66-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,76-6,87 (4H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m).

5 Ejemplo de referencia 158

8-Cloro-5-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-1,96 (4H, m), 2,57-2,59 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 159

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,90-1,97 (4H, m), 2,57-2,59 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,72-6,74 (2H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,05-7,08 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 160

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83-1,91 (4H, m), 2,56-2,59 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,75 (2H, m), 6,86-6,92 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 161

25 5-[[4-Amino-1-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 A 8-fluoro-5-[[4-isocianato-1-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (364 mg) se añadieron ácido acético (4 mL) y ácido clorhídrico 2 N (3,2 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió hidróxido sódico acuoso para basificar el residuo de la reacción, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (305 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,06-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,80-6,94 (3H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 162

5-[[4-Amino-1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,68-1,71 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,65-2,67 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,14-3,18 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,73-3,75 (5H, m), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,13-7,15 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 163

45 5-[[4-Amino-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

## ES 2 743 788 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,19-3,24 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, t, 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,5 Hz).

5 Ejemplo de referencia 164

5-[[4-Amino-1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,06-3,15 (4H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,86 (5H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 165

5-[[4-Amino-1-(2-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,05-3,19 (4H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,81-6,92 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 166

5-[[4-Amino-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,86-2,91 (4H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47-7,49 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 167

25 5-[[4-Amino-1-(2',4'-dicloro-2,5-difluorobifenil-4-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 168

5-[[4-Amino-1-(4'-cloro-2,2',5-trifluorobifenil-4-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,86 (4H, m), 7,04 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,29-7,32 (1H, m).

Ejemplo de referencia 169

40 5-[[4-Amino-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,56-2,58 (2H, m), 2,77-2,79 (2H, m), 3,06-3,14 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,76 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,73 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz).

45 Ejemplo de referencia 170

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,16-3,20 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,74 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 7,03-7,09 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 171

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,63 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,72-6,74 (2H, m), 6,85-6,90 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 172

Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-4-carboxílico

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42-1,47 (11H, m), 2,11-2,13 (2H, m), 2,53-2,56 (2H, m), 2,76-2,78 (2H, m), 3,02 (2H, s a), 3,69 (3H, s), 3,84 (4H, s a), 5,17 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 2,7 Hz), 6,70-6,77 (3H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 173

20 4-([[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-isocianatopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,57-1,64 (2H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 2,99-3,14 (2H, a), 3,74 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,95-4,19 (2H, a), 5,23 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 174

5-[[4-Aminopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Se agitó una mezcla de 4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-isocianatopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,18 g), ácido acético (10 mL) y ácido clorhídrico 2 N (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción, se añadió agua al residuo, y la mezcla de reacción se basificó con hidróxido sódico acuoso, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano/metanol) proporcionando el compuesto del título (683 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,50-1,53 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,87-2,92 (4H, m), 2,98-3,03 (2H, a), 3,67 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 175

5-[[4-Amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,02-3,10 (4H, m), 3,74-3,74 (5H, m), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,92-6,96 (1H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,12-7,14 (3H, m).

Ejemplo de referencia 176

45 1-(2,4-Diclorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,91-2,07 (4H, m), 2,04-2,46 (1H, m), 2,66-2,71 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 177

5 1-(4-Cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-2,05 (4H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,84-6,88 (1H, m), 7,01-7,05 (2H, m).

Ejemplo de referencia 178

10 8-Fluoro-2-metoxi-5-[(metilsulfanil)metoxi]quinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 56.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,29 (3H, s), 4,11 (3H, s), 5,29 (2H, s), 6,71 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 8,39 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 179

15 8-Cloro-2-metoxi-5-[(metilsulfanil)metoxi]quinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 56.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,29 (3H, s), 4,14 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 180

20 1-(2,4-Diclorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolín-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 59.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-1,94 (2H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18-7,24 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 9,1 Hz).

25 Ejemplo de referencia 181

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolín-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 59.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,87-1,93 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,87-6,93 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 8,6 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 182

4-[[8-Cloro-2-metoxiquinolín-5-il]oxi]metil]-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-1,94 (2H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ejemplo de referencia 183

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-cloro-2-metoxiquinolín-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxilato de etilo

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 79.

## ES 2 743 788 T3

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,87-1,93 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,88-2,93 (2H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87-6,93 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ejemplo de referencia 184

5 Ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,80-1,86 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,88-2,86 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 8,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,5 Hz), 12,77 (1H, s a).

10

Ejemplo de referencia 185

Ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,89-1,95 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 4,09 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,84-6,87 (1H, m), 7,03-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 8,7 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,1 Hz).

15

Ejemplo de referencia 186

Ácido 4-[[8-cloro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,81-1,86 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J = 8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,79 (1H, s a).

20

Ejemplo de referencia 187

Ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-cloro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 93.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,80-1,85 (2H, m), 2,28-2,30 (2H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,07-7,18 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,80 (1H, s a).

25

Ejemplo de referencia 188

30 5-[[1-(2,4-Diclorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-2-metoxiquinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,03-2,08 (4H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,62 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22-7,24 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,5 Hz).

35

Ejemplo de referencia 189

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-2-metoxiquinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,99-2,07 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 4,09 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,61 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 8,41 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

40

Ejemplo de referencia 190

8-Cloro-5-[[1-(2,4-diclorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-2-metoxiquinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,00-2,08 (4H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,67 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,97 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,05 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,23 (1H, dd,  $J = 8,6$  Hz, 2,4 Hz), 7,39 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,44 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 191

- 5 8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-2-metoxiquinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 134.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,99-2,07 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,67 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,64 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,44 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 192

- 10 4-[[[(8-Cloro-2-metoxiquinolín-5-il)oxi]metil]-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-amina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,41 (2H, s a), 1,76-1,78 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,10-3,18 (4H, m), 3,94 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,69 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,04 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,20 (1H, dd,  $J = 8,6$  Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,42 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

- 15 Ejemplo de referencia 193

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[[[(8-cloro-2-metoxiquinolín-5-il)oxi]metil]piperidin-4-amina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

- 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39 (2H, s a), 1,75-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,68 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,41 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 194

1-(2,4-Diclorofenil)-4-[[[(8-fluoro-2-metoxiquinolín-5-il)oxi]metil]piperidin-4-amina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

- 25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,42 (2H, s a), 1,75-1,78 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,09-3,18 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,63 (1H, dd,  $J = 8,6$  Hz, 3,3 Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,03 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,38 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,40 (1H, dd,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 195

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[[[(8-fluoro-2-metoxiquinolín-5-il)oxi]metil]piperidin-4-amina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 161.

- 30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39 (2H, s a), 1,75-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,62 (1H, dd,  $J = 8,6$  Hz, 3,4 Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,23 (1H, dd,  $J = 10,6$  Hz, 8,6 Hz), 8,39 (1H, dd,  $J = 9,1$  Hz, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 196

8-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

- 35 A un tubo de reacción de microondas se añadieron 1-bromo-2,5-dicloro-4-fluorobenceno (1,00 g), terc-butóxido de sodio (0,473 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,038 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,077 g), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (0,590 mL) y tolueno (3 mL). Se cerró el tubo, y entonces se irradió con microondas a 130 °C durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (845 mg).

- 40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,89 (4H, t,  $J = 5,5$  Hz), 3,05 (4H, t,  $J = 5,5$  Hz), 4,00 (4H, s), 7,07 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,19 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 197

- 45 8-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,14 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,88 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01-7,05 (2H, m).

Ejemplo de referencia 198

- 5 8-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,89 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,09 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,00 (4H, s), 6,84 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 199

- 10 8-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,23 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,83-6,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 200

8-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,86 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,24 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,13-7,16 (1H, m).

Ejemplo de referencia 201

8-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

- 20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,87 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,15 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,00 (4H, s), 6,73 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 7,0 Hz).

Ejemplo de referencia 202

8-(2-Cloro-5-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

- 25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 3-bromo-4-cloronitrobenzoceno (3,05 g), terc-butóxido de sodio (1,49 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,118 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,241 g) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (1,86 mL) se añadió tolueno (24 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 90-110 °C durante 18 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (346 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,93 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,20 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,02 (4H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 203

- 35 8-(2,4-Dicloro-6-metilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,78-1,86 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,93-2,97 (2H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 3,99-4,02 (4H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 204

- 40 8-[2-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 6,82 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 205

8-(4-Cloro-3-metilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 5-bromo-2-clorotolueno (2,19 mL), terc-butóxido de sodio (1,85 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,147 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,300 g) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (2,31 mL) se añadió tolueno (24 mL), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3 h. Después de que se dejara enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, a la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (4,28 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,32 (3H, s), 3,28 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,70 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 206

- 15 2-Cloro-5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)benzoato de etilo

- 20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo (2,12 mL), carbonato de cesio (12,2 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,114 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,233 g) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (1,79 mL) se añadió tolueno (24 mL), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 5 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (852 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,33 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,5 Hz).

- 25 Ejemplo de referencia 207

8-(4-Etoxi-2-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

- 30 A un matraz de tipo berenjena se añadieron 1-bromo-4-etoxi-2-fluorobenceno (758 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (31,7 mg), 2',4',6'-trisisopropil-2-(diciclohexilfosfino)-1,1'-bifenilo (X-PHOS) (39,6 mg), terc-butóxido de sodio (499 mg) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (0,50 mL), se purgó el matraz con nitrógeno, y entonces se añadió tolueno (3,8 mL) al mismo y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (310 mg).

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,97 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,59 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 208

8-[2-Cloro-4-(propan-2-il)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

- 40 A una disolución de 8-[4-(propan-2-il)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (803 mg) en N,N-dimetilformamida (6,5 mL) se añadió N-clorosuccinimida (451 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (726 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,83 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 209

8-(2-Fluoro-4-propoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 207.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,74-1,81 (2H, m), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,85 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 210

5 8-(2-Cloro-4-etilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 208.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,57 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 211

10 8-(2-Cloro-4-propilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 208.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,50 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz).

15 Ejemplo de referencia 212

8-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 208.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,84 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,21 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,98 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 1,5 Hz).

20 Ejemplo de referencia 213

8-(4-Butoxi-2-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 207.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43-1,51 (2H, m), 1,71-1,76 (2H, m), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,89 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,59 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

25

Ejemplo de referencia 214

8-[2-Fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 207.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,58 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,0 Hz).

30

Ejemplo de referencia 215

8-[2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 208.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07-7,09 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 2,5 Hz).

35

Ejemplo de referencia 216

8-[2-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 207.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,16 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,92-6,97 (3H, m).

40

Ejemplo de referencia 217

- 8-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 207.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,76 (3H, s), 4,00 (4H, s), 6,60 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).
- 5 Ejemplo de referencia 218  
8-[2,4-Dicloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 208.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,92 (4H, m), 3,09-3,12 (4H, m), 4,01 (4H, s), 6,98 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,46 (1H, s).  
Ejemplo de referencia 219
- 10 8-[2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,19 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,75-6,80 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,0 Hz).  
Ejemplo de referencia 220
- 15 8-[4-(Benciloxi)-2-fluorofenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 5,00 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,37-7,42 (4H, m).  
Ejemplo de referencia 221
- 20 8-[2-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,44 (3H, s), 3,71-3,73 (2H, m), 3,99 (4H, s), 4,05-4,07 (2H, m), 6,63 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz).
- 25 Ejemplo de referencia 222  
8-(2-Bromo-5-etoxi-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 207.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,49 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,92 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,22 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,02 (4H, s), 4,15 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, s), 8,18 (1H, s).
- 30 Ejemplo de referencia 223  
8-[4-Cloro-2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 208.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,89 (4H, m), 3,15-3,18 (4H, m), 4,01 (4H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 11,5 Hz).
- 35 Ejemplo de referencia 224  
8-(4-Etoxi-2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,07 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz).
- 40 Ejemplo de referencia 225

8-[4-(Etoximetil)-2-fluorofenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,16 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,52 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,00 (4H, s), 4,41 (2H, s), 6,93 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,00-7,05 (2H, m).

5 Ejemplo de referencia 226

8-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,18 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,99 (4H, s), 6,38-6,44 (2H, m).

Ejemplo de referencia 227

10 2-[4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2,5-difluorofenoxi]-N,N-dimetiletanamina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,33 (6H, s), 2,72 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,72-6,78 (2H, m).

Ejemplo de referencia 228

15 8-(2-Fluoro-6-metilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,82-1,84 (4H, m), 2,32 (3H, s), 3,14 (4H, s a), 4,00 (4H, s), 6,81-6,88 (1H, m), 6,93-6,98 (2H, m).

Ejemplo de referencia 229

20 8-(4-Etoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,84 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,26 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz).

Ejemplo de referencia 230

25 8-{2-Fluoro-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,56-3,58 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,99 (4H, s), 4,08 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz).

30 Ejemplo de referencia 231

8-(4-Cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,29 (3H, s), 3,13 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 12,0 Hz).

35 Ejemplo de referencia 232

8-(4-Etoxi-2-fluoro-5-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,11 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,83 (3H, s), 4,00 (4H, s), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 13,5 Hz).

40 Ejemplo de referencia 233

8-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,17 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (4H, s), 6,36-6,42 (2H, m).

5 Ejemplo de referencia 234

8-[2-Fluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,12-4,19 (2H, m), 4,67-4,78 (2H, m), 6,63 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

10 Ejemplo de referencia 235

2-[4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3-fluorofenoxi]-N,N-dimetiletanamina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,32 (6H, s), 2,70 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz).

15

Ejemplo de referencia 236

8-[2-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,29 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,65 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

20

Ejemplo de referencia 237

8-(1-Benzofuran-5-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,27 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz).

25

Ejemplo de referencia 238

6-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)quinoxalina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,57 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,02 (4H, s), 7,30 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 3,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz).

30

Ejemplo de referencia 239

8-[4-(Difluorometoxi)-2-fluorofenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 206.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,43 (1H, t, J = 74,0 Hz), 6,78-6,88 (2H, m), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

35

Ejemplo de referencia 240

8-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 206.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,23 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,44 (1H, t, J = 73,0 Hz), 6,64-6,70 (2H, m).

40

Ejemplo de referencia 241

8-[2-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 208.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,45 (3H, s), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

5 Ejemplo de referencia 242

8-[4-(Etilsulfanil)-2,6-difluorofenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 196.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,89 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,24 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,77-6,83 (2H, m).

10 Ejemplo de referencia 243

8-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,19 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,27 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,45-6,50 (2H, m).

15 Ejemplo de referencia 244

1-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)piperidin-4-ona

A una disolución de 8-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (845 mg) en acetona (20 mL) se añadió ácido clorhídrico 5 N (10 mL), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3 h. Se concentró la disolución de reacción, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (556 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,29 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 245

1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)piperidin-4-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,65 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 246

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,58 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,46 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,89-6,95 (2H, m).

Ejemplo de referencia 247

1-(2-Cloro-6-fluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,46 (4H, dt, J = 1,5 Hz, 6,0 Hz), 6,92-7,04 (2H, m), 7,20-7,22 (1H, m).

Ejemplo de referencia 248

1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 7,0 Hz).

Ejemplo de referencia 249

1-[2-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,66 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,36 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 250

1-(2-Cloro-5-nitrofenil)piperidin-4-ona

10 A una disolución de 8-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (346 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió ácido clorhídrico 5 N (2 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 13 h. Se concentró la disolución de reacción, se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (229 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,69 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,43 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 251

1-(4-Cloro-3-metilfenil)piperidin-4-ona

20 A una disolución de 8-(4-cloro-3-metilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (2,26 g) en tetrahidrofurano (46 mL) se añadió ácido clorhídrico 5 N (23 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h, luego a 70 °C durante 3 h. Se concentró la disolución de reacción, se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,58 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,35 (3H, s), 2,55 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,56 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,83 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 252

2-Cloro-5-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 250.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 253

1-[2-Cloro-4-(propan-2-il)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,86 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 254

1-(2,4-Dicloro-6-metilfenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,37 (3H, s), 2,53-2,63 (4H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,59-3,64 (2H, m), 7,10-7,12 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 255

1-(4-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 256

1-(2-Fluoro-4-propoxifenil)piperidin-4-ona

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,76-1,83 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 257

10 1-(2-Cloro-4-etilfenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 258

15 1-(2-Cloro-4-propilfenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 2,52 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,0 Hz).

20 Ejemplo de referencia 259

1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,60 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,43 (4H, dt, J = 1,0 Hz, 6,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 2,0 Hz).

25 Ejemplo de referencia 260

1-(4-Butoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44-1,52 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 261

1-[2-Fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,45 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 262

1-[2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,65 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 263



1-[2,4-Dicloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,65 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,53 (1H, s).

Ejemplo de referencia 264

5 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,96-7,02 (3H, m).

Ejemplo de referencia 265

1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)piperidin-4-ona

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,77 (3H, s), 6,63 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 266

1-[4-(Benciloxi)-2-fluorofenil]piperidin-4-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 5,02 (2H, s), 6,70 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,32-7,36 (1H, m), 7,37-7,43 (4H, m).

Ejemplo de referencia 267

1-[2-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-4-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,45 (3H, s), 3,73-3,74 (2H, m), 4,06-4,08 (2H, m), 6,66 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 268

1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,42 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 269

1-(2-Bromo-5-etoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-ona

30 A una disolución de 8-(2-bromo-5-etoxi-4-nitrofenil)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (2,70 g) en tetrahidrofurano (54 mL) se añadió ácido clorhídrico 2 N (54 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 64 h, luego a 70 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetona (80 mL) y ácido clorhídrico 5 N (40 mL), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 5 h. Se concentró la disolución de reacción, se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica  
35 con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (662 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,69 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,44 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,63 (1H, s), 8,21 (1H, s).

40 Ejemplo de referencia 270

1-(4-Etoxi-2,5-difluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 271

1-[4-(Etoximetil)-2-fluorofenil]piperidin-4-ona

- 5 A una disolución de 8-[4-(etoximetil)-2-fluorofenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (1,19 g) en etanol/agua (12-1,2 mL) se añadió ácido oxálico (1,81 g), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 6 h. A la disolución de reacción se añadió agua, la mezcla se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (756 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,54 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, s), 6,95 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 272

1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)piperidin-4-ona

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,76 (3H, s), 6,42-6,48 (2H, m).

Ejemplo de referencia 273

1-{4-[2-(Dimetilamino)etoxi]-2,5-difluorofenil}piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,34 (6H, s), 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,74 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,74-6,81 (2H, m).

Ejemplo de referencia 274

1-(4-Etoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,59 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,48 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,0 Hz).

Ejemplo de referencia 275

1-(4-Cloro-2-fluoro-6-metilfenil)piperidin-4-ona

- 30 A una disolución de 8-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (3,46 g) en N,N-dimetilformamida (28 mL) se añadió N-clorosuccinimida (2,57 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 77 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando una mezcla de 8-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano y el compuesto del título (1,9 g).
- 35 A la mezcla se añadieron tetrahidrofurano (40 mL) y ácido clorhídrico 2 N (20 L), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 13 h, luego a 70 °C durante 6 h. Se concentró la disolución de reacción y se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (307 mg).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,38 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 3,32-3,37 (4H, m), 6,92 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,0 Hz), 7,00-7,02 (1H, m).

Ejemplo de referencia 276

1-{2-Fluoro-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,64 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 277

5 1-(4-Cloro-2-fluoro-5-metilfenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,31 (3H, s), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,37 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 278

10 1-(4-Etoxi-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,85 (3H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 13,0 Hz).

Ejemplo de referencia 279

15 1-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,96 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,40-6,46 (2H, m).

Ejemplo de referencia 280

20 1-[2-Fluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,14-4,21 (2H, m), 4,68-4,79 (2H, m), 6,66 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 281

25 1-{4-[2-(Dimetilamino)etoxi]-2-fluorofenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,33 (6H, s), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,71 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 282

30 1-[2-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,31 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,68 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,96 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 283

35 1-(Quinoxalin-6-il)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 271.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,84 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 3,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 284

40 1-(1-Benzofuran-5-il)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,54 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 0,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 0,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 285

1-[4-(Difluorometoxi)-2-fluorofenil]piperidin-4-ona

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,37 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,46 (1H, t, J = 73,5 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 286

1-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]piperidin-4-ona

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 244.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,59 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,45 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,47 (1H, t, J = 72,5 Hz), 6,70-6,76 (2H, m).

Ejemplo de referencia 287

1-[2-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 271.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,47 (3H, s), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,00 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 288

1-[4-(Etilsulfanil)-2,6-difluorofenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 271.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,92 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,45 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,80-6,86 (2H, m).

Ejemplo de referencia 289

1-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,58 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,41 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,30 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,49-6,55 (2H, m).

Ejemplo de referencia 290

1-Bromo-4-etoxi-2-fluoro-5-nitrobenzoceno

30 A una suspensión de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenol (5,14 g) y carbonato de potasio (6,02 g) en acetonitrilo (100 mL) se añadió yoduro de etilo (2,29 mL), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (4,73 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,0 Hz).

35 Ejemplo de referencia 291

4-Bromo-2,5-difluorofenil etil éter

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 290.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,0 Hz).

40 Ejemplo de referencia 292

1-Bromo-4-(etoximetil)-2-fluorobenceno

- 5 A una disolución de (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (2,19 g) en N,N-dimetilformamida (22 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,282 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h. Entonces se añadió yoduro de etilo (1,12 mL) a la misma y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidróxido sódico acuoso 5 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,28 g).
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,54 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,45 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 1,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 7,0 Hz).
- 10 Ejemplo de referencia 293
- 2-(4-Bromo-2,5-difluorofenoxi)-N,N-dimetiletanamina
- 15 A una suspensión de 4-bromo-2,5-difluorofenol (4,44 g) y carbonato de potasio (9,69 g) en acetonitrilo (90 mL) se añadieron yoduro de sodio (4,14 g) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (3,98 g), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidróxido sódico acuoso 5 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) proporcionando el compuesto del título (2,11 g).
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,39 (6H, s), 2,83 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,13 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,75-6,80 (1H, m), 7,21-7,27 (1H, m).
- 20 Ejemplo de referencia 294
- 1-Bromo-4-etoxi-2-fluoro-5-metoxibenceno
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 290.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,84 (3H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 6,5 Hz).
- 25 Ejemplo de referencia 295
- 4-Bromo-3,5-difluorofenil etil éter
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 290.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,50-6,54 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 296
- 30 Sulfuro de 4-bromo-3,5-difluorofeniletilo
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 290.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,35 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,84-6,87 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 297
- 4-Bromo-3,5-difluorofenil 2,2,2-trifluoroetil éter
- 35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 290.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4,33 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,59-6,62 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 298
- 4-Cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)anilina
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 292.
- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3,73 (2H, s a), 4,15-4,23 (2H, m), 4,69-4,81 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 299
- 4-Cloro-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 290.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,78 (2H, s a), 4,32 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 300

4-Cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-fluoroanilina

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 292.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,36 (6H, s), 2,76 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,72 (2H, s a), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 301

4-Cloro-5-[(4-clorobencil)oxi]-2-fluoroanilina

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 292.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,70 (2H, s a), 5,02 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,34-7,39 (4H, m).

Ejemplo de referencia 302

4-Cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)anilina

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 292.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,47 (3H, s), 3,72 (2H, s a), 3,76 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 10,0 Hz).

Ejemplo de referencia 303

4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi) etoxi]anilina

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 292.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,73 (2H, s a), 4,26-4,31 (4H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 10,0 Hz).

Ejemplo de referencia 304

4-Cloro-2-fluoro-5-propilanilina

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoceno (1,40 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,318 g), carbonato sódico (1,75 g) y ácido trans-propenilborónico (0,945 g) en 1,4-dioxano-agua (30-6 mL) a 100 °C durante 5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando (E)-4-cloro-2-fluoro-5-(1-propenil)anilina. Bajo una atmósfera de nitrógeno, a platino sobre carbono (humedecido con 56 % de agua) (140 mg) se añadió una disolución del compuesto obtenido en etanol (14 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción con Celite, se lavó el filtro con etanol, y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (405 mg).

30

35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,55-1,63 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,64 (2H, s a), 6,61 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 11,0 Hz).

Ejemplo de referencia 305

1-Cloro-2-etenil-5-fluoro-4-nitrobenzoceno

40

45

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoceno (4,14 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,941 g), carbonato sódico (5,18 g) y éster pinacólico de ácido vinilborónico (5,95 mL) en 1,4-dioxano-agua (80-16 mL) a 100 °C durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (3,20 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,57 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,85 (1H, d, J = 17,0 Hz), 7,00 (1H, J = 17,0 Hz, 11,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 10,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 306

#### 4-Cloro-5-etil-2-fluoroanilina

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de platino sobre carbono (humedecido con 56 % de agua) (150 mg) en etanol se añadió una disolución de 1-cloro-2-etenil-5-fluoro-4-nitrobenceno (1,49 g) en etanol, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción con Celite, se lavó el filtrado con etanol, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (929 mg).

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,65 (2H, s a), 6,63 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 307

#### 2-(2-Cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)etanol

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 1-cloro-2-etenil-5-fluoro-4-nitrobenceno (3,69 g) en tetrahidrofurano (70 mL) se añadió una disolución de disolución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano (18,3 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 h. A la disolución de reacción se añadieron 10 % de hidróxido sódico acuoso (0,925 g) y 30 % de peróxido de hidrógeno-agua (2,26 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,08 g).

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,51 (1H, t, J = 5,0 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,93-3,96 (2H, m), 7,36 (1H, J = 10,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 308

#### 5-Etoxi-2,4-difluoroanilina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 292.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,54 (2H, s a), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,41 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,80 (1H, t, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 309

#### 30 4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi)etil]anilina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 306.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,70 (2H, s a), 4,10 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,83 (2H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,96 (2H, t, J = 9,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 310

#### 35 4-Cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietil)anilina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 292.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,88 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,36 (3H, s), 3,56 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,67 (2H, s a), 6,68 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 311

#### 40 1-Cloro-5-fluoro-2-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-4-nitrobenceno

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)etanol (507 mg), 4-fluorofenol (259 mg) y trifetilfosfina (666 mg) en diclorometano (10 mL) se añadió una disolución de azodicarboxilato de dietilo 2,2 M en tolueno (1,26 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. A la disolución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (260 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,25 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,82 (2H, dd, J = 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,97 (2H, dd, J = 9,0 Hz, 8,5 Hz), 7,37 (1H, J = 10,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 312

5-Etenil-2,4-difluoroanilina

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó hasta reflujo una disolución de 5-bromo-2,4-difluoroanilina (2,04 g), éster pinacólico de ácido vinilborónico (3,44 mL), fluoruro de potasio (1,81 g), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (0,137 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,172 g) en tetrahidrofurano/agua (4: 1) (25 mL) durante 9 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,09 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,58 (2H, s a), 5,29 (1H, d, J = 11,5 Hz), 5,67 (1H, d, J = 17,5 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 313

2,4-Difluoro-5-[(1E)-prop-1-en-1-il]anilina

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 312.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,87 (3H, dd, J = 6,5 Hz, 1,0 Hz), 3,54 (2H, s a), 6,15 (1H, dq, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 16,0 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, t, J = 10,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 314

5-Etil-2,4-difluoroanilina

- 20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 10 % de paladio sobre carbono (humedecido con 50 % de agua) (110 mg) se añadió una disolución de 5-etenil-2,4-difluoroanilina (1,09 g) en etanol (11 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción con Celite, se lavó el filtro con etanol, y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (692 mg).

- 25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,55 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,51 (2H, s a), 6,59 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 10,0 Hz).

Ejemplo de referencia 315

2,4-Difluoro-5-propilanilina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 314.

- 30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 2,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,49 (2H, s a), 6,57 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 7,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,5 Hz).

Ejemplo de referencia 316

2-(5-Amino-2-cloro-4-fluorofenil)etanol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 306.

- 35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,43 (1H, s a), 2,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,70 (2H, s a), 3,84 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 317

Bromuro de 1-metil-1-(2-nitrobencil)-4-oxopiperidinio

- 40 A una disolución de 1-metil-4-piperidona (29,1 mL) en acetona (300 mL) se añadió bromuro de 2-nitrobencilo (48,8 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 2 h, se recogió el precipitado sobre un filtro, y se lavó con acetona y etanol proporcionando el compuesto del título (63,2 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,52-2,60 (2H, m), 2,81-2,96 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,63-3,72 (2H, m), 3,73-3,89 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,80-7,95 (3H, m), 8,18 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 318

- 45 1-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ona



- A una disolución de 4-cloro-5-etoxi-2-fluoroanilina (2,60 g) en etanol-agua (27-18 mL) se añadió bromuro de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidinio (3,90 g), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 14 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (2,42 g).
- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 11,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 319
- 1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil]piperidin-4-ona
- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,25 (2H, dt, J = 28,0 Hz, 4,0 Hz), 4,77 (2H, dt, J = 47,5 Hz, 4,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 11,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 320
- 1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-4-ona
- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,35 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 321
- 1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piperidin-4-ona
- 20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,37 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 11,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 322
- 1-[4-Cloro-5-[(4-clorobencil)oxi]-2-fluorofenil]piperidin-4-ona
- 25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,60 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,35 (4H, t, J = 6,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,36-7,40 (4H, m).
- Ejemplo de referencia 323
- 1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-4-ona
- 30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 4,14-4,16 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 324
- 1-[4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi)etoxi]fenil]piperidin-4-ona
- 35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,37 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,30-4,35 (4H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 11,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 325
- 1-(4-Cloro-2-fluoro-5-propoxifenil)piperidin-4-ona
- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,81-1,88 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 326

1-(5,6-Dimetilpiridin-2-il)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,17 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,87 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 327

1-(4-Cloro-2-fluoro-5-propilfenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,57-1,65 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 328

1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(propan-2-il)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 329

1-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,77-6,81 (2H, m).

Ejemplo de referencia 330

1-(4-Cloro-5-etil-2-fluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,68 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 331

1-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,41 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,88 (3H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 332

1-(2,2,6-Trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ejemplo de referencia 333

1-(5-Etoxi-2,4-difluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,88 (1H, t, J = 11,0 Hz).

Ejemplo de referencia 334

1-(2,4-Difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,35 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,87 (3H, s), 6,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,89 (1H, t, J = 11,5 Hz).

5 Ejemplo de referencia 335

1-{4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi)etil]fenil}piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,79-6,84 (1H, m), 6,91-6,98 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 11,5 Hz).

10 Ejemplo de referencia 336

1-(5-Etil-2,4-difluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,0 Hz).

15 Ejemplo de referencia 337

1-(2,4-Difluoro-5-propilfenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,76-6,82 (2H, m).

20 Ejemplo de referencia 338

1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietil)fenil]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,36 (3H, s), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,58 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 12,0 Hz).

25 Ejemplo de referencia 339

1-(2-Bromo-4-cloro-6-fluorofenil)piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 318.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,61 (4H, s a), 3,34-3,51 (4H, m), 7,07 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 2,4 Hz), 7,43 (1H, t, 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 340

30 6-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Se sometió a reflujo una disolución de 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-ona (3,0 g), yoduro de trimetilsulfoxonio (2,69 g) y terc-butóxido de potasio (1,37 g) en 1,2-dimetoxietano (60 mL) durante 21 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,01 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,69 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,38-3,46 (2H, m), 3,50-3,58 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ejemplo de referencia 341

6-(2,4-Diclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

40 A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (550 mg) en sulfóxido de dimetilo (6,8 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (109 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ona (555 mg) en sulfóxido de dimetilo

- (3 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h. Con enfriamiento con hielo, a la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (442 mg).
- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,06-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,08-3,13 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 342
- 6-(2,5-Diclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,67 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 343
- 6-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,06-3,16 (4H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 344
- 6-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- 20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,06-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,05-3,16 (4H, m), 6,94 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 8,0 Hz, 3,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 5,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 3,0 Hz).
- Ejemplo de referencia 345
- 6-Fenil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- 25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,40-3,44 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 8,0 Hz, 7,0 Hz).
- Ejemplo de referencia 346
- N,N-Dimetil-4-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)anilina
- 30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,87 (6H, s), 3,16-3,24 (4H, m), 6,74 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 347
- 6-(3-Clorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- 35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,58-1,62 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,42-3,47 (2H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 6,91 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 348
- 6-(Piridin-3-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 7,17 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 4,5 Hz), 7,23 (1H, ddd,  $J = 8,5$  Hz, 3,0 Hz, 1,5 Hz), 8,10 (1H, dd,  $J = 4,5$  Hz, 1,5 Hz), 8,35 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 349

5 6-(Tiofen-3-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,23-3,33 (4H, m), 6,22-6,24 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m).

Ejemplo de referencia 350

10 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,89-6,23 (1H, m), 7,03-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 351

15 6-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,08-3,13 (2H, m), 3,17-3,21 (2H, m), 6,86 (1H, d,  $J = 10,5$  Hz), 7,40 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 352

20 6-(2,3-Diclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,11-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 6,99 (1H, dd,  $J = 7,0$  Hz, 2,5 Hz), 7,13-7,17 (2H, m).

Ejemplo de referencia 353

25 6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,19-3,23 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m).

Ejemplo de referencia 354

30 6-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,53-1,57 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,96-3,01 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 7,33 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,48 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,5 Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 355

35 6-(3,4-Diclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,57-1,61 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,30-3,35 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 6,78 (1H, dd,  $J = 9,0$  Hz, 3,0 Hz), 7,00 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 7,27 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 356

40 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,62-1,68 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,72 (2H, s), 2,94-2,99 (2H, m), 3,01-3,06 (2H, m), 6,97 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,12 (1H, dd,  $J = 8,0$  Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 357

6-[2-(Trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,14-3,24 (4H, m), 6,99 (1H, ddd,  $J = 8,0$  Hz, 7,5 Hz, 1,5 Hz), 7,06 (1H, dd,  $J = 8,0$  Hz, 1,5 Hz), 7,19-7,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 358

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,67 (2H, s a), 1,94 (2H, s a), 2,71 (2H, s), 3,19-3,26 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,14-7,19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 359

6-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 6,76 (1H, dd,  $J = 11,0$  Hz, 8,0 Hz), 7,08 (1H, dd,  $J = 11,5$  Hz, 7,0 Hz).

Ejemplo de referencia 360

6-(2-Bromo-4-clorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,07-3,12 (2H, m), 3,14-3,18 (2H, m), 7,00 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,24 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,5 Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 361

6-(2,4,6-Triclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,63-1,68 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,16-3,20 (2H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 7,27-7,30 (2H, m).

Ejemplo de referencia 362

6-(2,6-Diclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,20-3,25 (2H, m), 3,43-3,48 (2H, m), 6,97 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 7,25-7,29 (2H, m).

Ejemplo de referencia 363

6-(4-Cloro-3-metoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,29-3,34 (2H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,50 (1H, dd,  $J = 9,0$  Hz, 3,0 Hz), 6,54 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 7,21 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 364

6-(3-Etoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59-1,64 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 6,51 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 365

5 6-(4-Etoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,64-1,68 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,17-3,29 (4H, m), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 366

10 6-[3-(Propan-2-il)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,63-1,68 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,86 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,30-3,34 (2H, m), 3,35-3,43 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,5 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,5 Hz).

15 Ejemplo de referencia 367

6-[4-(Propan-2-il)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,62-1,67 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,71 (2H, s), 2,84 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,26-3,38 (4H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz).

20 Ejemplo de referencia 368

6-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 8,35 (2H, s).

25 Ejemplo de referencia 369

4-(1-Oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,54-1,59 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,46-3,51 (2H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9,0 Hz).

30 Ejemplo de referencia 370

3-(1-Oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,58-1,63 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,0 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 7,5 Hz).

35 Ejemplo de referencia 371

6-(4-Fenoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 6,94-6,97 (6H, m), 7,04 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28-7,31 (2H, m).

40 Ejemplo de referencia 372

6-(Bifenil-2-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39-1,44 (2H, m), 1,67-1,73 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,90-3,02 (4H, m), 7,08 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,25-7,31 (3H, m), 7,40 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,64-7,66 (2H, m).

Ejemplo de referencia 373

5 6-[2-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,12-3,17 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,85 (1H, ddd,  $J = 8,5$  Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,90 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 7,37 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 374

10 6-[2-(Propan-2-il)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,23 (6H, d,  $J = 7,0$  Hz), 1,68 (2H, s a), 1,98 (2H, s a), 2,72 (2H, s), 2,93-2,98 (2H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,52 (1H, sep  $J = 7,0$  Hz), 7,08-7,18 (3H, m), 7,24-7,28 (1H, m).

Ejemplo de referencia 375

15 6-(2-Cloro-5-nitrofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,66-1,70 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,18-3,31 (4H, m), 7,52 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,84 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,5 Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 376

20 6-(2-Etilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,48 g) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (0,65 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió una disolución de 1-(2-etilfenil)-piperidin-4-ona (1,24 g) en sulfóxido de dimetilo (4 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8,5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (880 mg) como un aceite incoloro.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,26 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,65-1,69 (2H, m), 1,96-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,73 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 2,96-3,00 (2H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 7,02-7,19 (3H, m), 7,21-7,28 (1H, m).

30 Ejemplo de referencia 377

6-[3-(Trifluorometil)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,36-3,41 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 7,08 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,10 (1H, dd,  $J = 8,0$  Hz, 2,5 Hz), 7,15 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 7,35 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz).

35 Ejemplo de referencia 378

6-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,27-3,32 (2H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 6,73 (1H, dd,  $J = 9,0$  Hz, 3,0 Hz), 6,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 7,19 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

40 Ejemplo de referencia 379

4-(1-Oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)benzoato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56-1,60 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,46-3,51 (2H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 380

2-Cloro-5-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)benzoato de etilo

- 5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59-1,63 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 381

- 10 6-(2-Cloro-4-metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 382

- 15 6-(4-Metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,33-3,37 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 383

- 20 6-(4-Cloro-2-nitrofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,53-1,57 (2H, m), 2,10-2,15 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,17-3,23 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 384

- 25 6-[2-Cloro-4-(propan-2-il)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,62-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,84 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,09-3,16 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 385

- 30 6-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17-7,21 (2H, m).

Ejemplo de referencia 386

- 35 6-(4-Etoxi-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,08-3,17 (4H, m), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

- 40 Ejemplo de referencia 387

6-(2-Fluoro-4-propoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,02 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,09-3,17 (4H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

5 Ejemplo de referencia 388

6-(2,4-Dicloro-6-metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,43-1,46 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,05-2,11 (1H, m), 2,33 (1,5H, s), 2,34 (1,5H, s), 2,70 (1H, s), 2,72 (1H, s), 2,90-2,94 (1H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,17-7,19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 389

6-(2-Cloro-4-etilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,58 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,72 (2H, s), 3,09-3,17 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 390

6-(2-Cloro-4-propilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,57-1,65 (4H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,72 (2H, s), 3,09-3,20 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 391

6-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,65 (2H, s a), 1,95 (2H, s a), 2,71 (2H, s), 3,15-3,22 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 392

6-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,64 (2H, s a), 1,95 (2H, s a), 2,71 (2H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 6,74 (1H, ddd, J = 11,5 Hz, 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,96 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 3,0 Hz, 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 393

6-(4-Butoxi-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44-1,51 (2H, m), 1,63-1,67 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,16 (4H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 394

6-[2-Fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,18 (4H, m), 4,44 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 395

6-[2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 396

6-[2,4-Dicloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,18-3,23 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,48 (1H, s).

Ejemplo de referencia 397

6-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,63-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,77 (3H, s), 6,62 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,96 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 398

6-(2,4,6-Trifluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

20 A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,89 g) en sulfóxido de dimetilo (50 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (1,93 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-ona (4,85 g) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (4,3 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,68 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,13-3,23 (2H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 6,58-6,68 (2H, m).

Ejemplo de referencia 399

6-[2-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 6,94-7,00 (3H, m).

Ejemplo de referencia 400

6-[4-(Benciloxi)-2-fluorofenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,69 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,36-7,43 (4H, m).

Ejemplo de referencia 401

6-[2-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,18 (4H, m), 3,45 (3H, s), 3,72-3,74 (2H, m), 4,05-4,07 (2H, m), 6,65 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 402

6-[4-Cloro-2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,16-3,21 (2H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 403

6-(2-Bromo-5-etoxi-4-nitrofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,63 (2H, m), 2,14-2,20 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,17-3,22 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,63 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Ejemplo de referencia 404

6-(4-Etoxi-2,5-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,06-3,17 (4H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 405

6-[4-(Etoximetil)-2-fluorofenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,53 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,02-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 406

6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,63-1,68 (2H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,12-3,19 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,75 (3H, s), 6,39-6,45 (2H, m).

Ejemplo de referencia 407

2-[2,5-Difluoro-4-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,34 (6H, s), 2,72 (2H, s), 2,73 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,06-3,18 (4H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 408

6-(4-Etoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60-1,65 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,21-3,26 (2H, m), 3,37-3,42 (2H, m), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 409

6-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 410

6-{2-Fluoro-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,83-3,85 (2H, m), 4,08-4,10 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 411

6-(4-Cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80 (4H, s a), 2,32 (3H, s), 2,71 (2H, s), 3,08 (2H, s a), 3,24 (2H, s a), 6,89 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,0 Hz), 6,96-6,98 (1H, m).

Ejemplo de referencia 412

6-(4-Cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,73 (2H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 413

6-(4-Etoxi-2-fluoro-5-metoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,20 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,67 (1H, d, J = 13,0 Hz).

Ejemplo de referencia 414

6-[2-Fluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,08-3,18 (4H, m), 4,16 (2H, dt, J = 28,0 Hz, 4,0 Hz), 4,73 (2H, dt, J = 47,5 Hz, 4,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 415

6-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

- 30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,68 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,38-6,43 (2H, m).

Ejemplo de referencia 416

2-[3-Fluoro-4-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina

- 35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,33 (6H, s), 2,68-2,72 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,99-4,02 (2H, m), 6,64 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 417

- 40 6-(1-Benzotiofen-5-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,67-1,71 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,33-3,38 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 7,12 (1H, dd,  $J = 9,0$  Hz, 2,5 Hz), 7,23 (1H, d,  $J = 5,0$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 7,41 (1H, d,  $J = 5,0$  Hz), 7,74 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 418

5 6-[2-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,63-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,20 (4H, m), 4,30 (2H, q,  $J = 8,0$  Hz), 6,67 (1H, ddd,  $J = 9,0$  Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, dd,  $J = 13,0$  Hz, 2,5 Hz), 6,96 (1H, t,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 419

10 6-(1-Oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)quinoxalina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,77 (2H, s), 3,54-3,59 (2H, m), 3,69-3,74 (2H, m), 7,33 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 7,56 (1H, dd,  $J = 9,5$  Hz, 2,5 Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 9,5$  Hz), 8,60 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,69 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

15 Ejemplo de referencia 420

6-(1-Benzofuran-5-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,67-1,71 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,26-3,36 (4H, m), 6,69 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,03 (1H, dd,  $J = 9,0$  Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 7,40 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 421

6-[4-(Difluorometoxi)-2-fluorofenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,62-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 6,44 (1H, t,  $J = 73,5$  Hz), 6,86 (1H, dd,  $J = 9,0$  Hz, 3,0 Hz), 6,89 (1H, dd,  $J = 13,5$  Hz, 3,0 Hz), 6,97 (1H, t,  $J = 9,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 422

6-(1-Oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)quinolina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,43-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (2H, m), 7,07-7,09 (1H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,94-8,00 (2H, m), 8,69-8,73 (1H, m).

Ejemplo de referencia 423

6-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 398.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,56-1,65 (2H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,52-3,59 (2H, m), 3,70-3,77 (2H, m), 7,27 (1H, dd,  $J = 12,2$  Hz, 2,2 Hz), 7,95-7,99 (1H, m).

Ejemplo de referencia 424

6-(2,4-Difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,11-3,21 (4H, m), 6,78-6,84 (2H, m), 6,93-6,98 (1H, m).

Ejemplo de referencia 425

6-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 4,25 (2H, dt, J = 28,0 Hz, 4,5 Hz), 4,76 (2H, dt, J = 47,5 Hz, 4,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 426

6-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 4,36 (2H, q, J = 8,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 427

6-[4-Cloro-2-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,35 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 4,43 (1H, sep, J = 6,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 428

6-[4-Cloro-5-[(4-clorobencil)oxi]-2-fluorofenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,57-1,62 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,14 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 429

6-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,77 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 430

2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina

30 A una disolución de 4-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-fluoroanilina (4,46 g) en etanol-agua (45-30 mL) se añadió bromuro de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidinio (5,45 g), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 23 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación dando 1-(4-cloro-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)piperidin-4-ona (compuesto de cetona). A una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (4,22 g) en sulfóxido de dimetilo (55 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,84 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió a la misma la disolución del  
35 compuesto de cetona obtenido en sulfóxido de dimetilo (8 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH; hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (2,10 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,36 (6H, s), 2,73 (2H, s), 2,77 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,13-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 431

6-[4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi)etoxi]fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,59-1,63 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 4,29-4,31 (2H, m), 4,33-4,35 (2H, m), 6,67 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 6,90 (2H, dd,  $J = 9,0$  Hz, 2,5 Hz), 6,99 (2H, t,  $J = 9,0$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 432

5 6-(4-Cloro-2-fluoro-5-propoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,06 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,94 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 6,57 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 433

10 6-[4-Cloro-2-fluoro-5-(propan-2-il)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,22 (6H, d,  $J = 6,5$  Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,16-3,26 (4H, m), 3,32 (1H, sep,  $J = 6,5$  Hz), 6,88 (1H, d,  $J = 9,5$  Hz), 7,04 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 434

15 6-(4-Cloro-2-fluoro-5-propilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,96 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,56-1,65 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,62 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 6,80 (1H, d,  $J = 9,5$  Hz), 7,04 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 435

20 6-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,17-3,24 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 6,45 (1H, t,  $J = 73,5$  Hz), 6,66-6,72 (2H, m).

Ejemplo de referencia 436

25 6-(5,6-Dimetilpiridin-2-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,54-1,92 (2H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 6,45 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,21 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 437

30 6-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,10-3,19 (4H, m), 6,76 (1H, dd,  $J = 12,0$  Hz, 9,5 Hz), 6,80 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 438

35 6-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,57 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 439

40 6-(4-Cloro-5-etil-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,61-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,68 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 440

6-(2,2,6-Trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,18 (4H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz).

Ejemplo de referencia 441

6-[2-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,73 (2H, s), 3,09-3,18 (4H, m), 6,99-7,01 (1H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m).

Ejemplo de referencia 442

6-(5-Etoxi-2,4-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,16-3,21 (2H, m), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,65 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, t, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 443

6-(2,4-Difluoro-5-metoxifenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,12-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,65 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, t, J = 11,5 Hz).

Ejemplo de referencia 444

6-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 398.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,19-3,23 (2H, m), 3,35-3,39 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m).

Ejemplo de referencia 445

6-(5-Etil-2,4-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, s), 3,11-3,20 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 10,0 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 446

6-{4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi) etil]fenil}-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,11-3,18 (2H, m), 3,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,21-3,25 (2H, m), 4,12 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 447

40 6-(2,4-Difluoro-5-propilfenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,55-1,66 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, s), 3,11-3,19 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 448

6-[4-(Etilsulfanil)-2,6-difluorofenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,90 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,19-3,25 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 6,78-6,84 (2H, m).

Ejemplo de referencia 449

6-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 398.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,66 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 4,28 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,46-6,52 (2H, m).

Ejemplo de referencia 450

6-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietil)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 341.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 2,94 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ejemplo de referencia 451

6-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 398.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,22-3,27 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 452

6-(2-Bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 398.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0,86-2,41 (4H, m), 2,71 (2H, s), 3,03 (2H, m), 3,27-3,44 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 2,4 Hz), 7,39 (1H, t, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 453

4-[(8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Bajo atmósfera de argón, se agitó una disolución de 8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g), 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (1,30 g) y trifosfato de potasio (0,234 g) en N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (10 mL) a 70 °C durante 48 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se lavó con dietil éter proporcionando el compuesto del título (1,15 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,56-1,78 (4H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,30 (2H, m), 3,79 (2H, s), 3,82-4,10 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 454

40 8-Fluoro-5-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,44-1,73 (5H, m), 2,02 (1H, s a), 2,61-2,68 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 2,97-3,09 (4H, m), 3,79 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,59 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 455

4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,58-1,67 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,61-2,67 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,11-3,30 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,79-4,05 (2H, m), 5,23 (2H, s a), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 456

Clorhidrato de 8-fluoro-5-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 A una disolución de 4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,35 g) en acetato de etilo (60 mL) se añadió ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo (60 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se separó el disolvente por destilación, y el residuo se cristalizó en acetato de etilo/etanol proporcionando el compuesto del título (5,15 g).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,64-1,73 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,57-2,66 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,13-3,21 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,10 (2H, s a), 5,14 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,2 Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 8,45-8,71 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 457

8-Fluoro-5-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 20 A una suspensión de clorhidrato de 8-fluoro-5-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,10 g) en acetato de etilo se añadieron agua e hidróxido sódico acuoso 5 N para basificar débilmente el residuo de la reacción, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló proporcionando el compuesto del título (1,03 g).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,64-1,74 (4H, m), 1,95 (2H, s a), 2,62-2,67 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 458

4-([8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,97 (1H, s a), 2,59-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,30 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,82-4,10 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 459

8-Cloro-5-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,55-2,20 (6H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,84-2,96 (2H, m), 2,96-3,11 (4H, m), 3,81 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,78 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 460

Trifluorometanosulfonato de 8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo

- 40 A una suspensión de 8-fluoro-5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (10 g) en diclorometano (100 mL) se añadió piridina (4,03 mL), y a la mezcla se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (6,70 mL) con enfriamiento con hielo y entonces la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (12,8 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,68-2,73 (2H, m), 2,93-2,98 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,23 (2H, s a), 6,75-6,79 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 461

5-Amino-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 5 Bajo atmósfera de argón, se calentó hasta reflujo una disolución de trifluorometanosulfonato de 8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo (17,5 g), benzofenona imina (9,44 mL), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,89 g), acetato de paladio (II) (0,453 g) y carbonato de cesio (13,16 g) en tolueno (170 mL) durante 12 h. Después de que se dejara enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, a la disolución de reacción se añadió gel de sílice básico (80 g), y la mezcla de reacción se filtró. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (170 mL), y se añadió ácido clorhídrico 1 N (80 mL) al mismo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (80 mL) y agua al mismo, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (9,74 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,60-2,70 (4H, m), 3,44 (2H, s a), 3,74 (3H, s), 5,20 (2H, s a), 6,36 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,8 Hz), 6,70-6,78 (3H, m), 7,10-7,14 (2H, m).
- 10
- 15

Ejemplo de referencia 462

N-[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]acetamida

- 20 A anhídrido acético (7 mL) se añadió 5-amino-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (782 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. A la disolución de reacción se añadió dietil éter, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (760 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,47-2,62 (2H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,08 (2H, s a), 6,73-6,85 (2H, m), 6,95-7,13 (4H, m), 9,55 (1H, s a).

- 25 Ejemplo de referencia 463

Trifluorometanosulfonato de 8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 460.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,58-2,68 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,66 (3H, s), 5,27 (2H, s a), 6,70-6,79 (2H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz).

- 30 Ejemplo de referencia 464

5-Amino-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 461.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,47-2,63 (4H, m), 3,58 (2H, s a), 3,73 (3H, s), 5,34 (2H, s a), 6,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,67-6,76 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,03-7,10 (2H, m).

- 35 Ejemplo de referencia 465

N-[8-Cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]acetamida

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 462.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,02 (3H, s a), 2,42-2,54 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,58 (1H, s a).

- 40 Ejemplo de referencia 466

Trifluorometanosulfonato de 7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 460.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,68-2,73 (2H, m), 2,89-2,97 (2H, m), 3,76 (3H, s), 5,24 (2H, s a), 6,76-6,81 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 6,1 Hz), 7,07-7,12 (2H, m).

- 45 Ejemplo de referencia 467

5-Amino-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 461.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,55-2,63 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,51 (2H, s a), 3,75 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,24 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 6,4 Hz), 6,71-6,81 (2H, m), 7,07-7,16 (2H, m).

5 Ejemplo de referencia 468

N-[7,8-Difluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]acetamida

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 462.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,18 (3H, s), 2,58-2,68 (2H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,71-6,80 (2H, m), 6,90 (1H, s a), 7,07-7,14 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 6,9 Hz).

10 Ejemplo de referencia 469

2,2,2-Trifluoro-N-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]acetamida

A una disolución de 5-amino-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,7 g) en diclorometano (7 mL), se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,389 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se separó el disolvente por destilación, y el residuo se lavó con diisopropil éter proporcionando el compuesto del título (0,87 g).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,70-2,76 (2H, m), 3,73 (3H, s), 5,23 (2H, s a), 6,73-6,78 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 8,9 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 4,1 Hz), 7,69 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 470

8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-(metilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de 2,2,2-trifluoro-N-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]acetamida (0,87 g) en N-metil-2-pirrolidona (8 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,105 g) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 min, y se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,273 mL) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. Se disolvió el residuo en metanol/tetrahidrofurano (1:1) (16 mL), se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (1,32 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se separó el disolvente por destilación, y al residuo se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y entonces se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,60 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,58-2,63 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,82 (3H, s a), 3,33 (1H, s a), 3,73 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,32 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 9,0 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

30 Ejemplo de referencia 471

5-[[[1-(2,4-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil](metil)amino]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una disolución de 8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-(metilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,61 g) en ácido acético (3 mL) se añadió una disolución de 6-(2,4-diclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (3,00 g) en ácido acético (3 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 13 h. Se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,53 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42-1,50 (2H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 2,51 (1H, s), 2,60-2,67 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,87-2,95 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 3,07 (2H, s), 3,69 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,71-6,76 (2H, m), 6,84-6,95 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 472

5-([1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

50

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,71 (4H, s a), 2,58-2,61 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 2,90-3,10 (6H, m), 3,68 (3H, s), 4,50-4,60 (1H, m), 4,69 (1H, s), 5,08 (2H, s a), 6,41 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,78-6,89 (3H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz).

5 Ejemplo de referencia 473

5-([1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,68 (1H, s), 1,75-2,00 (4H, m), 2,68 (4H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,55-3,70 (1H, s a), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s a), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,71-6,87 (4H, m), 7,03-7,18 (3H, m).

Ejemplo de referencia 474

5-([1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,65-1,95 (5H, m), 2,68 (4H, s), 3,00-3,15 (4H, m), 3,28-3,44 (2H, m), 3,60-3,71 (1H, s a), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,71-6,94 (5H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 475

5-([1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,68-1,94 (5H, m), 2,68 (4H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, s a), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,72-6,88 (3H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 7,10-7,21 (3H, m).

Ejemplo de referencia 476

25 5-([1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,94 (5H, m), 2,68 (4H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,11 (2H, s a), 3,29-3,43 (2H, m), 3,60-3,72 (1H, s a), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,41 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,69-6,88 (4H, m), 6,91-7,00 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m).

Ejemplo de referencia 477

5-([1-[2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,96 (4H, m), 2,68 (4H, s), 2,98-3,19 (7H, m), 3,73 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,73-6,86 (3H, m), 7,04-7,11 (5H, m).

Ejemplo de referencia 478

5-([1-(4-Etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,75-1,99 (5H, m), 2,60-2,75 (4H, m), 2,92-3,20 (6H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 3,97 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,21 (2H, s a), 6,36-6,43 (1H, m), 6,57-6,68 (2H, m), 6,70-6,87 (3H, m), 6,89-6,99 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m).

Ejemplo de referencia 479

5-([1-(2-Cloro-4-etilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,68-2,00 (5H, m), 2,58 (2H, q, H = 7,8 Hz), 2,68 (4H, s a), 2,94-3,07 (2H, m), 3,08-3,12 (4H, m), 3,62-3,89 (4H, m), 5,21 (2H, s a), 6,41 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,70-6,88 (3H, m), 6,96-7,25 (5H, m).

Ejemplo de referencia 480

8-Fluoro-5-([1-[2-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,30 (6H, d, J = 6 Hz), 1,75-1,98 (4H, m), 2,25-2,50 (1H, s a), 2,55-2,75 (4H, m), 2,90-3,18 (6H, m), 3,50-3,80 (4H, m), 4,36-4,50 (1H, m), 5,19 (2H, s a), 6,37 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,54-6,98 (6H, m), 7,04-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 481

15 5-([1-(2-Cloro-4-propilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60 (2H, sexo, J = 7,4 Hz), 1,77-1,99 (4H, m), 2,22 (1H, s a), 2,50 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,58-2,73 (4H, m), 2,92-3,20 (6H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 5,20 (2H, s a), 6,39 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,67-6,88 (3H, m), 6,94-7,05 (2H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m).

20 Ejemplo de referencia 482

8-Fluoro-5-([4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 471.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,92 (4H, m), 2,60-2,76 (4H, m), 2,98-3,05 (4H, m), 3,31-3,42 (2H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,73 (3H, s), 5,16-5,28 (2H, m), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,58-6,67 (2H, m), 6,72-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,0 Hz), 7,10-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 483

8-Cloro-5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 A una disolución de N-[8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]acetamida (200 mg) y 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (202 mg) en N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (2 mL) se añadió trifosfato de potasio (59,2 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. A la mezcla se añadió hidróxido sódico (11,2 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (279 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,93 (4H, m), 2,33 (1H, s a), 2,53 (4H, s a), 2,97-3,25 (6H, m), 3,68 (3H, s), 3,92 (1H, s a), 5,31 (2H, s a), 6,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,63-6,72 (2H, m), 6,83-6,93 (1H, m), 6,98-7,11 (5H, m).

Ejemplo de referencia 484

40 8-Cloro-5-([1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 483.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70-1,89 (4H, m), 2,32 (1H, s a), 2,54 (4H, m), 3,00-3,16 (4H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,96 (1H, s a), 5,32 (2H, s a), 6,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,65-6,72 (2H, m), 6,81-6,93 (2H, m), 7,01-7,13 (3H, m).

Ejemplo de referencia 485

8-Cloro-5-([1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 5 A una disolución de N-[8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]acetamida (200 mg) y 6-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (200 mg) en N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (2 mL) se añadió trifosfato de potasio (59,2 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (324 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,76-1,94 (4H, m), 2,30 (1H, s a), 2,53 (4H, s a), 2,92-3,20 (6H, m), 3,68 (3H, s), 3,92 (1H, s a), 5,32 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,66-6,70 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,00-7,13 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de referencia 486

8-Cloro-5-([1-(4-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 483.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,60-1,78 (4H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,89-2,98 (4H, m), 3,04 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,17-3,23 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,96 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,50 (1H, s a), 4,72-4,75 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 6,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,62-6,71 (2H, m), 6,72-6,79 (2H, m), 6,94-7,08 (4H, m).

Ejemplo de referencia 487

- 20 8-Cloro-5-([4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 483.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,71-1,89 (4H, m), 2,38 (1H, s a), 2,54 (4H, s a), 2,93-3,06 (2H, m), 3,11 (2H, s a), 3,30-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,97 (1H, s a), 5,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,55-6,72 (4H, m), 7,01-7,12 (3H, m).

Ejemplo de referencia 488

- 25 8-Cloro-5-([1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 485.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,72-1,92 (4H, m), 2,10 (1H, s a), 2,54 (4H, s a), 2,98-3,28 (6H, m), 3,70 (3H, s), 3,90 (1H, s a), 5,32 (2H, s a), 6,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,66-6,80 (3H, m), 7,01-7,12 (4H, m).

- 30 Ejemplo de referencia 489

5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 485.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,77-1,86 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,56-2,72 (4H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 5,22 (1H, s a), 6,27 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 6,3 Hz), 6,71-6,81 (2H, m), 6,87-6,95 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,09-7,17 (2H, m).

Ejemplo de referencia 490

5-([1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 485.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,95 (4H, m), 2,57-2,74 (4H, m), 2,97-3,09 (4H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 5,22 (2H, s a), 6,27 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 6,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m).

Ejemplo de referencia 491

- 45 5-([1-(2-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, s a), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,83 (2H, s), 5,24 (2H, s a), 6,54 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,0 Hz), 6,97 (1H, dt, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (1H, dt, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 492

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 Se agitó una disolución de 5-[[3,5-dimetilbencil]oxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (630 mg), carbonato de potasio (335 mg) y 10 % de paladio sobre carbono (300 mg) en 2-propanol (15 mL) a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción y al filtrado se añadieron hidróxido sódico (445 mg), N,N-dimetilformamida (15 mL) y 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (740 mg), entonces la disolución se agitó a 70 °C durante 19,5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (370 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,70 (4H, m), 1,80-2,00 (6H), 2,60-2,65 (2H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,20-3,24 (3H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 3,70-3,90 (6H, m), 5,21 (2H, s), 5,33 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,88-6,95 (1H, m), 7,01-7,07 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 493

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,93 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,10 (1H, s), 3,07-3,15 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,4 Hz), 6,85-6,93 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 8,7 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 494

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-1,98 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,08 (1H, s), 3,11-3,19 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 8,6 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 495

4-[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

35 Se agitó una disolución de 8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (4,66 g), 4-(clorometil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,95 g) y carbonato de potasio (3,55 g) en N-metil-2-pirrolidona (100 mL) a 80 °C durante 4 h. A la disolución de reacción se añadieron agua (400 mL) y acetato de etilo (100 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se recogió el cristal precipitado sobre un filtro y se lavó con acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (8,48 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,41 (9H, s), 2,08-2,15 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,81-3,91 (2H), 4,41-4,47 (2H, m), 5,65-5,82 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,2 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 496

4-[[8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

45 A una disolución de 4-[[8-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,7 g) en acetonitrilo (180 mL) se añadieron N,N,N',N'-tetrametil-1,3-diaminopropano (31,8 mL) y cloruro de metanosulfonilo (7,74 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (10,7 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,14-2,24 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 3,92-3,98 (2H), 4,42-4,48 (2H, m), 5,76-5,84 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 497

4-[[[8-Cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 495.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,15-2,22 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,93-2,97 (2H, m), 3,55-3,57 (2H, m), 3,93-3,99 (2H, m), 4,40 (2H, s a), 5,72-5,84 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 498

4-[[[7,8-Difluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 495.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,13-2,24 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,93-2,96 (2H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,92-3,99 (2H, m), 4,37 (2H, s a), 5,71-5,87 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,3 Hz), 7,58 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 499

(3S\*,4S\*)-4-[[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una disolución de 4-[[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,38 g) en acetona (3 mL)-agua (1 mL) se añadieron disolución acuosa de N-óxido de N-metilmorfolina 4,8 M (0,42 mL) y disolución acuosa de 4 % de tetraóxido de osmio (0,01 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Se separó el disolvente por destilación, y el cristal en bruto obtenido se lavó con acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (0,36 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,40 (9H, s), 1,54-1,73 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,74-3,09 (4H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,66-3,85 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,58 (1H, s a), 4,92-5,01 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,4 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 500

(3R,4R)-4-[[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 A una suspensión de 4-[[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,753 g) y AD-Mix-beta (2,8 g) en acetona (25 mL) se añadió agua (15 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió sulfito de sodio saturado acuoso con enfriamiento con hielo, y la disolución se agitó durante 10 min. Entonces se extrajo la disolución con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo), y recristalizó en etanol proporcionando el compuesto del título (347 mg, más de 99 % de ee).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,36-2,37 (1H, m), 2,51-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91-3,00 (3H, m), 3,01-3,20 (1H, m), 3,68-4,17 (5H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 501

(3S,4S)-4-[[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Se agitó una disolución de 4-[[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y AD-Mix-alfa (743 mg) en acetona/agua = (2: 1) (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche, y la disolución de reacción se trató de un modo análogo al Ejemplo de referencia 500 proporcionando el compuesto del título (131 mg, 90 % de ee).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,26-2,39 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91-3,20 (4H, m), 3,71-4,19 (5H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,50 (1H, s a).

45 Ejemplo de referencia 502

(3R,4R)-4-[[[8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 500.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,37-2,69 (4H, m), 2,87-3,02 (3H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,76 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 503

(3S,4S)-4-[[[8-Cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 501.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,36-2,68 (4H, m), 2,86-3,02 (3H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,67-4,19 (5H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 504

10 (3R\*,4R\*)-4-[[[8-Cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una disolución de 4-[[[8-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg) en tetrahidrofurano/agua (3: 1) (4 mL) se añadieron Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (contenido: 7 %) (110 mg) y N-óxido de N-metilmorfolina (0,254 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió sulfito de sodio saturado acuoso con enfriamiento con hielo, se separaron los materiales insolubles por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (249 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,20-2,57 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,88-3,01 (3H, m), 3,02-3,19 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 505

(3R,4R)-4-[[[8-Cloro-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 500.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,20-2,57 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,88-3,01 (3H, m), 3,02-3,19 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 506

(3R,4R)-4-[[[7,8-Difluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 500.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,70-1,76 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,28-2,69 (4H, m), 2,85-3,21 (4H, m), 3,68-4,20 (5H, m), 6,41 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 6,3 Hz), 7,61 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 507

35 (3R\*,4R\*)-4-[[[7,8-Difluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 504.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,70-1,77 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,28-2,79 (4H, m), 2,83-3,21 (4H, m), 3,68-4,20 (5H, m), 6,41 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 6,3 Hz), 7,71 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 508

40 Clorhidrato de 5-[[[3S\*,4S\*]-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,71-1,80 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,83-3,16 (6H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,07 (1H, s a), 5,34-5,44 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,63-8,83 (2H, m), 10,04 (1H, s a).

45 Ejemplo de referencia 509

Clorhidrato de 5-((3R,4R)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,85-3,12 (6H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,90-3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,97-5,22 (1H, m), 5,28-5,51 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,73-8,96 (2H, m), 10,06 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 510

5-((3R,4R)-3,4-Dihidroxipiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,55 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,80-2,10 (1H, señal ancha), 2,43-2,49 (2H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,20 (1H, s), 4,50 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 511

Clorhidrato de 5-((3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,85-3,12 (6H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,90-3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,41-5,77 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,6 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,76-9,00 (2H, m), 10,05 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 512

20 4-((8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)metil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 495.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 2,13-2,23 (2H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89-3,99 (2H, m), 4,32-4,39 (2H, m), 5,22 (2H, s a), 5,70-5,80 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 513

(3S\*,4S\*)-4-((8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 499.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,64-1,75 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,76-3,00 (3H, m), 3,01-3,18 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,84-3,98 (3H, m), 3,99-4,16 (1H, m), 5,16-5,30 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 514

35 (3R,4R)-4-((8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 500.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,67-1,73 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,38-2,39 (1H, m), 2,51-2,68 (3H, m), 2,78-3,18 (4H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,85-4,18 (4H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 515

(3S,4S)-4-((8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 501.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,67-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,35-2,68 (4H, m), 2,78-3,19 (4H, m), 3,71-4,18 (8H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 516

- 5 (3R,4R)-4-([8-Cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,29 (1H, d, J = 6,2 Hz), 2,46-2,78 (5H, m), 2,84-3,19 (2H, m), 3,65-4,17 (8H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 517

(3S,4S)-4-([8-Cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,67-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,27 (1H, d, J = 6,2 Hz), 2,46-2,78 (5H, m), 2,84-3,19 (2H, m), 3,65-4,17 (8H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 518

- 20 (3R,4R)-4-([8-Cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,19-2,74 (6H, m), 2,84-3,21 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,35-5,42 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 519

- 25 (3R\*,4R\*)-4-([8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,75 (1H, m), 1,81-1,83 (1H, m), 2,18-2,24 (1H, m), 2,40-2,73 (5H, m), 2,84-3,21 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,35-5,42 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 520

(3R,4R)-4-([7,8-Difluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,21-2,70 (4H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,86-3,22 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,19-5,27 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 5,9 Hz), 6,76-6,79 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 521

- 40 (3R\*,4R\*)-4-([7,8-Difluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,21-2,70 (4H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,86-3,22 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,19-5,27 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,9 Hz), 6,76-6,79 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

- 45 Ejemplo de referencia 522

Clorhidrato de 5-[[[(3S\*,4S\*)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,70-1,80 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,81-3,16 (6H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,68 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,00-5,20 (3H, m), 5,40 (1H, s a), 6,67 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 8,91 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 523

5-[[[(3S\*,4S\*)-3,4-Dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 457.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,66-1,76 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 1,96-2,44 (2H, a), 2,59-2,68 (2H, m), 2,75-3,02 (6H, m), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 5,15-5,30 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 524

5-[[[(3R,4R)-3,4-Dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 A una disolución de (3R,4R)-4-[[[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,89 g) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (10 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (1,84 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,82-1,86 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,80-3,02 (6H, m), 3,71-3,95 (6H, m), 5,17-5,26 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 525

25 5-[[[(3S,4S)-3,4-Dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 524.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,73-1,78 (1H, m), 1,82-1,86 (1H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,79-3,06 (6H, m), 3,71-3,92 (6H, m), 5,17-5,26 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

30 Ejemplo de referencia 526

5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(2,4-Diclorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de clorhidrato de 5-[[[(3S\*,4S\*)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,37 g), 1-bromo-2,4-diclorobenceno (0,20 g), trietilamina (0,27 mL) y terc-butoxido de sodio (0,18 g) en tolueno (3 mL) se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (15 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7 mg), y se agitó la mezcla de reacción mientras se calentaba a 100 °C durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (40 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,94-2,00 (2H, m), 2,44-2,51 (1H, m), 2,61-2,71 (3H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 2,97-3,14 (2H, m), 3,24-3,33 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,00-4,08 (2H, m), 5,15-5,34 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,67-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

45 Ejemplo de referencia 527

5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,93-2,00 (2H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,58-2,70 (3H, m), 2,79-2,97 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,97-4,07 (2H, m), 5,14-5,32 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,81-6,95 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 528

- 5 2-[(3R,4R)-4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-5-yodopiridin-3-carbonitrilo

Se agitó una disolución de 2-cloro-5-yodopiridin-3-carbonitrilo (0,675 g), 5-[(3R,4R)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1 g) y carbonato de potasio (0,642 g) en N-metil-2-pirrolidona (20 mL) a 100 °C durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (678 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,92 (1H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90-4,00 (3H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 529

2-[(3S,4S)-4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-5-yodopiridin-3-carbonitrilo

- 20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 528.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,91 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90-4,00 (3H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz).

- 25 Ejemplo de referencia 530

(3S\*,4S\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una disolución de (3S\*,4S\*)-4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,31 g) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadieron imidazol (2,72 g) y dimetilclorosilano de terc-butilo (3,01 g) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución 2 M de ácido cítrico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (5,5 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,75 (1H, m), 1,82-1,99 (1H, m), 2,42-2,68 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77-4,15 (4H, m), 5,14-5,32 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 531

- 40 (3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,76 (1H, m), 1,82-2,00 (1H, m), 2,42-2,68 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,78-4,16 (4H, m), 5,16-5,29 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,07-7,15 (2H, m).

- 45 Ejemplo de referencia 532

(3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,76 (1H, m), 1,81-1,99 (1H, m), 2,42-2,69 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77-4,16 (4H, m), 5,14-5,31 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,07-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 533

- 5 (3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,07 (3H, s a), 0,83 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,69-1,72 (1H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 2,42-3,15 (7H, m), 3,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77-4,17 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 534

(3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[8-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,07 (3H, s a), 0,83 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,69-1,72 (1H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 2,42-3,15 (7H, m), 3,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77-4,17 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 535

- 20 (3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,07 (3H, s a), 0,84 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,78-1,97 (1H, m), 2,42-3,18 (7H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,76-4,16 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,45 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz).

- 25 Ejemplo de referencia 536

(3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,07 (3H, s a), 0,84 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,95 (1H, m), 2,42-3,18 (7H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,73 (3H, s), 3,76-4,16 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 537

(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,09 (3H, s a), 0,84 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,97 (1H, m), 2,38-3,20 (7H, m), 3,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,71-4,16 (7H, m), 5,23 (2H, s a), 6,38 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,8 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 538

- 40 (3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,09 (3H, s a), 0,84 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,97 (1H, m), 2,41-3,18 (7H, m), 3,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,71-4,16 (7H, m), 5,23 (2H, s a), 6,38 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).



## Ejemplo de referencia 539

5-((3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 A una disolución de (3S\*,4S\*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,82 g) y 2,6-lutidina (1,31 mL) en diclorometano (1 mL), se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,04 mL) con enfriamiento con baño de agua, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título. El compuesto se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,14 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,68-1,88 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,77-3,04 (6H, m), 3,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16-5,30 (2H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 540

15 5-((3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,68-1,88 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,77-3,02 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16-5,29 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 541

5-((3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,68-1,86 (2H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,76-3,01 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16-5,29 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,16 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 542

30 5-((3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,12 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,69-1,78 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,69-2,97 (6H, m), 3,69-3,71 (5H, m), 3,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,34 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,41 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

## Ejemplo de referencia 543

5-((3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,75-1,78 (1H, m), 1,86-1,94 (1H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,67-3,04 (6H, m), 3,54-3,56 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,83-3,85 (1H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,70 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 544

5-((3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,15 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,77-1,80 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,65-2,78 (2H, m), 2,97-3,09 (4H, m), 3,15-3,56 (1H, m), 3,69-3,72 (4H, m), 3,87-3,90 (1H, m),

3,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,35 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 545

5 5-((3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[trimetilsilil]oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,64-2,81 (4H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,66-3,72 (5H, m), 3,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,34 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,40 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

10 Ejemplo de referencia 546

5-((3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[trimetilsilil]oxi]piperidin-4-il)metoxi)-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,17 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,83-1,86 (1H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,82-2,84 (2H, m), 3,05-3,25 (4H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,75 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 4,8 Hz), 5,23 (2H, s), 6,29 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 5,8 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 547

20 5-((3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[trimetilsilil]oxi]piperidin-4-il)metoxi)-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,14 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,82-3,02 (6H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,74 (3H, s), 3,77-3,80 (1H, m), 3,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,23 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,7 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

25 Ejemplo de referencia 548

5-((3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Se agitó una disolución de 5-((3R\*,4R\*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[trimetilsilil]oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,74 g) y carbonato de potasio (1,95 g) en metanol (45 mL) a 50 °C durante 18 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,17 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,46-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,87-3,94 (1H, m), 5,22 (2H, s a), 6,47 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 549

5-((3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,44-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,87-3,95 (1H, m), 5,22 (2H, s a), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 550

45 5-((3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,42-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88-3,95 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 551

- 5 5-[[[3R,4R]-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,19 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,73-1,76 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,85 (4H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 552

5-[[[3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,19 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,72-1,76 (1H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,85 (4H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

- 20 Ejemplo de referencia 553

5-[[[3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,74-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,55 (3H, m), 2,63-2,69 (1H, m), 2,76-2,82 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Ejemplo de referencia 554

- 30 5-[[[3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,74-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,69 (1H, m), 2,76-2,82 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Ejemplo de referencia 555

5-[[[3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,73-1,76 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,67 (3H, m), 2,76-2,98 (6H, m), 3,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,23 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 556

- 45 5-[[[3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 548.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,73-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,67 (3H, m), 2,76-2,98 (6H, m), 3,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,23 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 557

- 5 5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,83-1,91 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,50-2,54 (1H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,79-6,94 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 558

5-[[[(3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,91 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 2,57-2,71 (2H, m), 2,79-2,96 (3H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,79-6,94 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

- 20 Ejemplo de referencia 559

5-[[[(3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,17-3,20 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12-4,16 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 560

- 30 5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,89 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,18 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 5,2 Hz), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,12-4,16 (1H, m), 5,23 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,82-6,88 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 561

5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,68-2,89 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,08 (3H, m), 7,13-7,16 (2H, m).

- 45 Ejemplo de referencia 562

5-[[[(3S,4S)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

## ES 2 743 788 T3

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,68-2,89 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,08 (3H, m), 7,13-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 563

5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,88 (1H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,63-2,85 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,70-6,72 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,07 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 564

15 5-[[[(3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,88 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,55-2,84 (6H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,3 Hz), 5,33 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,45 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,70-6,72 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,07 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 565

25 5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,18 (1H, m), 2,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,81-2,93 (3H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,2 Hz), 5,23 (2H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,73-6,77 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,07-7,12 (3H, m).

30 Ejemplo de referencia 566

5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,61-2,70 (2H, m), 2,76 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,84-2,97 (2H, m), 3,05-3,12 (2H, m), 3,25-3,28 (1H, m), 3,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,17-5,28 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 567

40 5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,90 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,63-2,66 (2H, m), 2,75 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,83-2,96 (2H, m), 3,06-3,08 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 5,2 Hz), 3,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,19-5,27 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,82-6,87 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 568

5-[[{(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,62-2,66 (2H, m), 2,75 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,83-3,11 (4H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 4,4 Hz).

Ejemplo de referencia 569

10 5-[[{(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,84-1,88 (1H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,53-3,23 (9H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,98 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 5,2 Hz), 5,23 (2H, s a), 6,47-6,50 (1H, m), 6,61-6,67 (2H, m), 6,74-6,76 (2H, m), 6,81-6,94 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m).

Ejemplo de referencia 570

5-[[{(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,58-2,93 (6H, m), 2,99-3,23 (3H, m), 3,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,24 (2H, s a), 6,41 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,9 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,11-7,16 (3H, m).

25 Ejemplo de referencia 571

5-[[{(3R\*,4R\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,58-2,92 (6H, m), 2,99-3,23 (3H, m), 3,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,24 (2H, s a), 6,41 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,9 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,11-7,16 (3H, m).

Ejemplo de referencia 572

35 5-[[{(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,54-2,58 (3H, m), 2,69-2,86 (3H, m), 3,02-3,12 (2H, m), 3,24-3,27 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,14-4,18 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 573

5-[[{(3R,4R)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,55-2,57 (3H, m), 2,67-2,86 (3H, m), 2,98-3,20 (3H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,14-4,17

(1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,06-7,09 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 574

5 5-(((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,13-2,17 (1H, m), 2,54-2,57 (3H, m), 2,67-2,86 (3H, m), 3,05-3,07 (2H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,14-4,17 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 575

5-(((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 2,2 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,76 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,84-3,13 (4H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,4 Hz), 7,11-7,16 (3H, m).

20 Ejemplo de referencia 576

5-(((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,87 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,51-2,85 (6H, m), 3,03-3,17 (2H, m), 3,29-3,32 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,10-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,44 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,54-6,56 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,6 Hz), 7,05-7,10 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo de referencia 577

30 5-(((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,58-2,69 (2H, m), 2,78-2,89 (3H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,10-4,14 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 6,41 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,0 Hz), 6,73-6,77 (3H, m), 7,07-7,12 (3H, m).

Ejemplo de referencia 578

5-(((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,81-1,85 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,53-2,64 (3H, m), 2,72-2,83 (2H, m), 2,89-2,93 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,39-3,48 (2H, m), 3,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,07-4,10 (1H, m), 5,22 (2H, s a), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,81-6,87 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,24 (2H, m).

Ejemplo de referencia 579

45 5-(((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

## ES 2 743 788 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,61-2,66 (2H, m), 2,84-2,91 (3H, m), 3,06-3,32 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,3 Hz), 5,23 (2H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,96-7,00 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

5 Ejemplo de referencia 580

5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxil-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 3,06-3,38 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,3 Hz), 5,23 (2H, s a), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,93-7,09 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 581

15 5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,87-1,90 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,63-2,67 (2H, m), 2,79 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,85-2,98 (2H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 1,4 Hz, 7,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22-7,25 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 582

25 5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-3,25 (8H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,14-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,79-6,86 (3H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 583

35 5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,78-1,81 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,70 (2H, m), 2,84-3,05 (3H, m), 3,14 (1H, dd, 11,7 Hz, 5,3 Hz), 3,25-3,29 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,5 Hz), 5,23 (2H, s a), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,81-6,94 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 584

40 5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-4-hidroxi-1-fenilpiperidin-4-il)metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,67-1,70 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,50-3,00 (6H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91-3,95 (2H, m), 4,43 (1H, s), 5,02-5,16 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,79 (3H, m), 6,92-7,04 (5H, m), 7,22-7,25 (2H, m).

Ejemplo de referencia 585

5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-4-hidroxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il)metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,68-1,70 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,45-3,03 (6H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91-3,94 (2H, m), 4,48 (1H, s), 5,02-5,16 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,92-7,04 (5H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz).

5 Ejemplo de referencia 586

5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,67-1,70 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,50-3,00 (6H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91-3,95 (2H, m), 4,44 (1H, s), 5,01-5,17 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,1 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91-7,07 (7H, m).

Ejemplo de referencia 587

5-((3R\*,4R\*)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-7,8-difluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,58-2,69 (2H, m), 2,78-2,91 (3H, m), 3,02-3,10 (1H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,09-4,15 (1H, m), 5,24 (2H, s a), 6,39 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,0 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 7,04-7,09 (2H, m), 7,09-7,14 (2H, m).

20 Ejemplo de referencia 588

5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-cloro-7-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,53-2,57 (3H, m), 2,63-2,86 (3H, m), 3,03-3,30 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,09-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 6,87-6,91 (1H, m), 7,04-7,08 (4H, m).

Ejemplo de referencia 589

30 5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-cloro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

35 HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,51-2,58 (3H, m), 2,65-2,64 (1H, m), 2,78-2,87 (2H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,10-4,16 (1H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,72 (2H, m), 6,88 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03-7,09 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 590

5-((3R,4R)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)-1-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,072 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,90 (1H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,58-2,70 (2H, m), 2,82-2,96 (3H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,87 (3H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 591

5-[[3R,4R]-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,072 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,84-1,88 (1H, m), 2,11-2,20 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,59-2,70 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,12-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 592

10 5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (441 mg) en tetrahidrofurano (8 mL), se añadió reactivo de Burgess (597 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16,5 h, luego a 60 °C durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (380 mg). El compuesto se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,29-2,34 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, s a), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,87-6,93 (3H, m), 7,49 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 593

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 592.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,23-2,32 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, s a), 4,46 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,87-6,92 (2H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,74 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 594

5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 592.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,28-2,32 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,95-2,99 (2H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 3,73 (2H, s a), 4,41 (2H, s), 5,86 (1H, s a), 6,40 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 6,3 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 7,67 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 595

5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 A una disolución de 5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (8 g) en N-metil-2-pirrolidona (60 mL) se añadió N,N,N',N'-tetrametil-1,3-diaminopropano (13,59 mL), entonces se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (5,30 mL) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la disolución de reacción se añadieron agua y terc-butil metil éter, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El sólido obtenido se lavó con agua y diisopropil éter proporcionando el compuesto del título (7,27 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,33-2,37 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,29 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,65 (2H, s a), 4,44 (2H, s), 5,88 (1H, s a), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,83 (1H, t, J = 9,1 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,49 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 596

40 5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 592.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,25 (2H, s a), 2,44-2,48 (2H, m), 2,86-2,90 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,57-3,60 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,91 (1H, s a), 6,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98-7,02 (1H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 9,37 (1H, s a).

45 Ejemplo de referencia 597

5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 592.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 2,25 (2H, s a), 2,42-2,47 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,59 (2H, s a), 4,49 (2H, s), 5,92 (1H, s a), 6,79 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 6,3 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 10,31 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 598

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 2,23 (2H, s a), 2,45-2,49 (2H, m), 2,83-2,87 (2H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,64 (2H, s a), 4,53 (2H, s), 5,89 (1H, s a), 6,87 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 9,70 (1H, s a).

10 Ejemplo de referencia 599

5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 2,25 (2H, s a), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,59 (2H, s a), 4,54 (2H, s), 5,93 (1H, s a), 6,87 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 9,69 (1H, s a).

15 Ejemplo de referencia 600

Ejemplo de referencia 600

5-[[1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,32 (2H, s a), 2,62-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,27-3,29 (2H, m), 3,66 (2H, s a), 4,45 (2H, s), 5,86 (1H, s a), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,73-6,78 (1H, m), 6,89-6,98 (2H, m), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 601

5-[[1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,31 (2H, s a), 2,61-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, s a), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 602

8-Fluoro-5-[[1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,28-2,35 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,31 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,65-3,3,70 (2H, m), 4,44 (2H, s a), 5,83-5,88 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,60-6,69 (2H, m), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,49 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 603

5-[[1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,32 (2H, s a), 2,62-2,65 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,29-3,32 (2H, m), 3,69 (2H, s a), 4,44 (2H, s), 5,86 (1H, s a), 6,49 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 2,4 Hz), 7,20-7,21 (1H, m), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 604

40 5-([1-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,30-2,34 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,28-3,31 (2H, m), 3,66 (2H, s a), 4,29 (2H, q, J = 8,0 Hz), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 6,47-6,54 (3H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 605

5-([1-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,30-2,35 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,31-3,34 (2H, m), 3,71 (2H, s a), 4,44 (2H, s), 5,86 (1H, s a), 6,46 (1H, t, J = 73,2 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,68-6,73 (2H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 606

10 5-([1-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,30-2,34 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,26-3,29 (2H, m), 3,64 (2H, s a), 3,96 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 6,39-6,46 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, s a).

15 Ejemplo de referencia 607

5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi)-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,31-2,38 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,28 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,63-3,68 (2H, m), 4,45 (2H, s), 5,90 (1H, s a), 6,38 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 6,3 Hz), 6,87 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,02-7,09 (2H, m), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 608

8-Cloro-5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,32-2,39 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,28 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,66 (2H, s), 4,47 (2H, s), 5,90 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,02-7,10 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,79 (1H, s).

Ejemplo de referencia 609

5-([1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi)-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,31 (2H, s a), 2,60-2,64 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, s a), 4,46 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,73 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 610

5-([1-(2-Bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxil-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,15-2,37 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,17-3,29 (2H, m), 3,59 (2H, s a), 4,48 (2H, s), 5,89 (1H, s a), 6,63 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,4 Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 10,03 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 611

5-([1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 592.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,29-2,40 (2H, m), 2,46-2,72 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,30 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,60-3,72 (2H, m), 4,44 (2H, s a), 5,82-5,92 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,67-6,76 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 6,9 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 612

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 592.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,32-2,38 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,28-3,30 (2H, m), 3,65 (2H, s a), 4,44 (2H, s), 5,89 (1H, s a), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 613

4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de potasio hexametildisilazida (2,05 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (2,00 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a -78 °C, y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Entonces se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (1,35 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la disolución de reacción se añadieron hexano y agua para extraer el producto. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló proporcionando el compuesto del título (2,89 g).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,17 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,20-2,24 (2H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,64-3,66 (2H, m), 4,87-4,89 (1H, m), 6,84-6,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 614

1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

20 A una disolución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperidin-4-ona (20 g) en acetonitrilo (60 mL), se añadieron trietilamina (12,81 mL), dimetilclorosilano de terc-butilo (12,74 g) y yoduro de sodio (12,67 g) con enfriamiento con hielo. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió hexano a la misma, se filtró con Celite, y se lavó el filtrado con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (28,8 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,16 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,03-2,09 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,43 (2H, dd, J = 5,7 Hz, 2,5 Hz), 4,73-4,76 (1H, m), 6,65 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,97-7,05 (2H, m).

Ejemplo de referencia 615

4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 614.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,16 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,19-2,26 (2H, m), 3,28 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,60 (2H, dd, J = 5,7 Hz, 2,5 Hz), 4,89-4,92 (1H, m), 6,88 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,99-7,06 (2H, m).

Ejemplo de referencia 616

1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 614.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,17 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,18-2,24 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,86-4,89 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m).

Ejemplo de referencia 617

(1R,6R)-3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-7-oxa-3-azabicyclo[4.10]heptano

40 A una disolución de carbonato de potasio (9,44 g) en 32 mL de sal de disodio acuosa de ácido etilendiaminatetraacético  $4 \times 10^{-4}$  M se añadió una disolución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (8,8 g) en acetonitrilo/1-propanol/tolueno (1:1:2) (95 mL). Después de la adición de catalizador de epoxidación de Shi (1,765 g) con enfriamiento con hielo, se añadió gota a gota disolución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (9,31 mL) a la misma a una temperatura interna de 2 °C, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 12 h. A la disolución de reacción se añadieron hexano y agua para extraer el producto. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y sulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (8,79 g).

45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,19-2,25 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,37 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,56-3,63 (1H, m), 6,72 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13-7,19 (2H, m).

Ejemplo de referencia 618

5 (1R,6R)-6-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 617.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,13-2,19 (1H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,51 (1H, dd, 13,7 Hz, 4,0 Hz), 6,83-6,90 (2H, m).

Ejemplo de referencia 619

10 (1R\*,6R\*)-3-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano

A una disolución de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (7,0 g) y 1,1,1-trifluoroacetona (0,93 mL) en acetonitrilo/tolueno/1-propanol (1: 2: 1) (84 mL) se añadió una disolución de carbonato de potasio (7,18 g) y sal de disodio de ácido etilendiaminatetraacético (3,9 mg) en agua (26 mL) a 0 °C. A la mezcla de reacción, se añadió gota a gota disolución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (7,07 mL) a una temperatura interna de 3-5 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 9,5 h. A la disolución de reacción se añadieron tolueno y tiosulfato de sodio acuoso 1 M para extraer el producto. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (6,58 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,17 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 4,1 Hz), 3,37 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 4,1 Hz), 6,97-7,03 (2H, m).

Ejemplo de referencia 620

(1R,6R)-3-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 617.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,14-2,18 (1H, m), 2,23-2,29 (1H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,35 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,37 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98-7,03 (2H, m).

Ejemplo de referencia 621

(1R,6R)-6-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 617.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,20-2,24 (1H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,07-3,11 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,37 (1H, d, J = 4,3), 3,57-3,62 (1H, m), 6,79 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,99-7,04 (2H, m).

Ejemplo de referencia 622

35 (1R\*,6R\*)-6-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 619.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,90-2,97 (1H, m), 3,06-3,15 (1H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,53 (1H, dd, J = 14,0 Hz, 3,2 Hz), 6,83-6,90 (2H, m).

Ejemplo de referencia 623

40 (3R,4R)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (3,44 g) en sulfóxido de dimetilo (37 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (1,50 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añadió a la mezcla una disolución de (3R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona (3,72 g, 81,7 % de ee) en sulfóxido de dimetilo (37 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por

5 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalización en etanol proporcionando el compuesto del título (1,49 g, 98 % de ee).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 6,87-6,92 (2H, m).

Ejemplo de referencia 624

(3R\*,4R\*)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 623.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 6,87-6,92 (2H, m).

Ejemplo de referencia 625

(3R\*,4R\*)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

15 A una suspensión de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-ona (3,00 g) y DL-prolina (0,455 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió una disolución de nitrosobenceno (1,41 g) en N,N-dimetilformamida (40 mL) a 0 °C durante 6 h, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en metanol (30 mL), se añadió sulfato de cobre (II) (0,631 g) a la disolución y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Al filtrado se añadió sulfóxido de dimetilo (30 mL) y la mezcla se concentró dando una disolución de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona (compuesto de α-hidroxiketona) en sulfóxido de dimetilo. A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (3,19 g) en sulfóxido de dimetilo (30 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (1,39 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla obtenida se añadió una disolución de compuesto de α-hidroxiketona en sulfóxido de dimetilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El producto recristalizó en acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (647 mg).

20  
25  
30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,97 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,98-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04-7,08 (2H, m).

Ejemplo de referencia 626

35 (3R\*,4R\*)-6-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 625.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,96 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 11,0 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,98-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,18-7,20 (2H, m).

Ejemplo de referencia 627

(3R,4R)-6-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

45 A una disolución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (34,2 g) en acetonitrilo-dimetoximetano (240-240 mL) se añadieron a 0 °C 240 mL de tampón (tetraborato de sodio acuoso decahidratado 0,05 M en sal de disodio acuosa de ácido etilendiaminetetraacético 4 x 10<sup>-4</sup> M), catalizador de epoxidación de Shi (6,86 g) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,910 g). A partir de aquí, se añadieron gota a gota una disolución de Oxone (marca comercial registrada) (56,8 g) en 300 mL de sal de disodio acuosa de ácido etilendiaminetetraacético 4 x 10<sup>-4</sup> M y una disolución de carbonato de potasio (53,7 g) en agua (300 mL) mediante dos embudos de adición separados durante 2 h, y entonces la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió hexano enfriado con hielo y agua enfriada con hielo para extraer el producto. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano-agua (175-140 mL), se añadió ácido clorhídrico 5 N (35 mL) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la mezcla de

reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. Al filtrado se añadió sulfóxido de dimetilo (160 mL) y la disolución se concentró dando una disolución de (R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona (compuesto de  $\alpha$ -hidroxicetona) en sulfóxido de dimetilo. A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (16,2 g) en sulfóxido de dimetilo (160 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (7,08 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió la disolución de compuesto de  $\alpha$ -hidroxicetona en sulfóxido de dimetilo a la mezcla, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalizó en acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (3,27 g, 99 % de ee).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,96 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 11,0 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,98-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,18-7,20 (2H, m).

15 Ejemplo de referencia 628

(3R\*,4R\*)-6-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 625.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,0 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 7,02-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 629

(3R,4R)-6-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 627.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,0 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 7,02-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 630

(3R,4R)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 627.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,97 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,99-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04-7,08 (2H, m).

Ejemplo de referencia 631

35 (3R\*,4R\*)-6-(4-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 625.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 1,94 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,17 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,71 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,0 Hz), 3,04-3,09 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 3,60-3,63 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 6,91-7,00 (4H, m).

40 Ejemplo de referencia 632

(3R,4R)-6-(4-Fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol

A una suspensión de 1-(4-fluorofenil)piperidin-4-ona (10,3 g) y (S)-5-(pirrolidin-2-il)-1H-tetrazol (0,371 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió una disolución de nitrosobenceno (5,71 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL) durante 6,5 h a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso enfriado con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en metanol (100 mL), se añadió sulfato de cobre (II) (2,55 g) a la disolución y la mezcla se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Al filtrado se añadió sulfóxido de dimetilo (100 mL) y la mezcla se concentró dando una disolución de (R)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona



(compuesto de  $\alpha$ -hidroxiketona) en sulfóxido de dimetilo. A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (12,9 g) en sulfóxido de dimetilo (100 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (5,64 g), y la mezcla se agitó a 1 h. A la mezcla se añadió la disolución de compuesto de  $\alpha$ -hidroxiketona en sulfóxido de dimetilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalizó en acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (1,01 g, > 99 % de ee).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 1,94 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,17 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,71 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,0 Hz), 3,04-3,09 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 3,60-3,63 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 6,91-7,00 (4H, m).

Ejemplo de referencia 633

(1S\*,6S\*)-6-[[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-[[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,06 g) en cloroformo (30 mL) se añadió 75 % de ácido meta-cloroperoxibenzoico (2,81 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de separarse los materiales insolubles por filtración, se concentró el filtrado, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (2,8 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,47 (9H, s), 1,96-2,06 (1H, m), 2,07-2,20 (1H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,06-3,22 (1H, m), 3,25-3,37 (1H, m), 3,51-3,80 (2H, m), 3,82-4,16 (3H, m), 6,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,59 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 634

(1S\*,6S\*)-6-([[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 633.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,46 (9H, s), 1,94-2,04 (1H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,06-3,20 (1H, m), 3,24-3,39 (1H, m), 3,51-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82-4,18 (3H, m), 5,17-5,27 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 635

(3R\*,4S\*)-4-[[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de (1S\*,6S\*)-6-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (9,3 g) en anisol (0,4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (40 mL) gota a gota, se agitó la mezcla de reacción mientras se calentaba a 60 °C durante 3 h, y se separó el disolvente por destilación. Al residuo, se añadieron metanol (40 mL) y trietilamina (7,6 mL) seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (4,6 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 h. Después de que se dejara enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se recogió el precipitado sobre un filtro y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (2,0 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,32-1,39 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,66-1,79 (1H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 2,86-3,00 (2H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,52-3,82 (5H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 4,82 (1H, s a), 4,86-4,96 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,2 Hz), 9,98 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 636

(3R\*,4S\*)-4-([[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 43.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,47 (9H, s), 1,50-1,57 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,38 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,80-2,91 (2H, m), 3,12-3,24 (1H, m), 3,34-3,51 (1H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,86-4,09 (3H, m), 5,23 (2H, s a), 6,55 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 9,2 Hz), 7,10-7,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 637

(3R\*,4S\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 530.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,09-0,17 (3H, m), 0,76-0,86 (9H, m), 1,46 (9H, s), 1,47-1,55 (1H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,28 (1H, s a), 2,57-2,70 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,07-3,39 (2H, m), 3,62-3,72 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,79-3,92 (1H, m), 3,93-4,08 (2H, m), 5,23 (2H, s a), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 638

10 5-[[((3R\*,4S\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[trimetilsilil]oxi]piperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 539.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,05 (9H, s), 0,81 (9H, s), 1,39-1,45 (1H, m), 1,69-1,77 (1H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,65-2,71 (1H, m), 2,79-2,98 (4H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,91 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,12-5,32 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,76 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,08-7,13 (2H, m).

Ejemplo de referencia 639

5-[[((3R\*,4S\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,60-1,68 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,30 (1H, s a), 2,59-2,70 (2H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,11-3,27 (3H, m), 3,32-3,37 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,77-3,81 (1H, m), 3,82-3,86 (1H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 6,49 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 640

25 5-[[((3R\*,4S\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(2,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,06 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,64-1,71 (1H, m), 2,26-2,32 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,92-3,95 (1H, m), 4,10 (1H, d, = 9,0 Hz), 5,26 (2H, s a), 6,53 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 641

35 5-[[((3R\*,4S\*)-3-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 70.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,75 (9H, s), 1,59-1,64 (1H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,30 (1H, s), 2,59-2,70 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,17-3,31 (3H, m), 3,36 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 2,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,23 (2H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 7,7 Hz), 6,73-6,77 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 7,0 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 642

8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-[[trimetilsilil]etinil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de trifluorometanosulfonato de 8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-ilo (433 mg), trimetilsililacetileno (0,166 mL), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70 mg) y yoduro de cobre (I) (38 mg) en N-metil-2-pirrolidona (3 mL) se añadió trietilamina (0,697 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. Se vertió la disolución de reacción en ácido clorhídrico 1 N, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y

entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (222 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,25 (9H, s), 2,66-2,69 (2H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s a), 6,73-6,79 (2H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 7,08-7,12 (3H, m).

5 Ejemplo de referencia 643

5-Etinitil-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 A una disolución de 8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-[(trimetilsilil)etinitil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (220 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió fluoruro de tetrabutamonio (disolución 1 M de tetrahidrofurano) (0,692 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (16 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,66-2,70 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s a), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83-6,88 (1H, m), 7,09-7,15 (3H, m).

15 Ejemplo de referencia 644

5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etinitil]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 A una disolución de 5-etinitil-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (166 mg) en tetrahidrofurano (2 mL), se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución 1,6 M de hexano) (0,351 mL) a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ , y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla se añadió gota a gota una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (120 mg) en tetrahidrofurano (1 mL), y se agitó la mezcla de reacción a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 18 h. A la disolución de reacción se añadió cloruro de amonio saturado acuoso, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (110 mg).

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,97-2,04 (2H, m), 2,08-2,12 (3H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,21-3,31 (4H, m), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s a), 6,72-6,77 (2H, m), 6,84-6,89 (3H, m), 7,08-7,12 (3H, m).

Ejemplo de referencia 645

5-{2-[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etil}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 A una disolución de 5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etinitil]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,105 g) en etanol (2 mL) se añadió complejo de paladio-carbono etilendiamina (paladio 3,5-6,5 %) (50 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración con Celite, y se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título (99 mg).

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,64-1,69 (4H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,63-2,70 (4H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,02-3,06 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,74-6,77 (2H, m), 6,81-6,90 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 646

O-[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]dimetil-carbamotioato

40 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de 8-fluoro-5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,796 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 min. A la mezcla de reacción, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de dimetiltiocarbamoilo (3,28 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL), y la mezcla se agitó a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2,5 h. Se vertió la disolución de reacción en disolución acuosa fría de cloruro de amonio, y se añadió hexano a la mezcla y se agitó la disolución obtenida. Se recogió el precipitado sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (6,40 g).

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,63-2,68 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s a), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,9 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 9,0 Hz), 7,09-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 647

S-[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]dimetil-carbamotioato

50 Bajo atmósfera de argón, se agitó una suspensión de O-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]dimetilcarbamotioato (3,0 g) en difenil éter (15 mL) a  $200\text{ }^\circ\text{C}$  durante 5 días. A la disolución de reacción se añadió

hexano, y después de agitar la mezcla, se retiró el sobrenadante de la misma por decantación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,15 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,93-3,06 (5H, m), 3,10 (3H, s a), 3,74 (3H, s), 5,20 (2H, s a), 6,75-6,79 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 8,6 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 4,7 Hz).

Ejemplo de referencia 648

8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-5-sulfanil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de S-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]dimetilcarbamoato (1,15 g) en metanol/agua (1:1) (20 mL) se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (2,96 mL) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3 h. Se vertió la disolución de reacción en agua con hielo y se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 5 N, y se recogió el precipitado sobre un filtro. Se disolvió el sólido obtenido en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se lavó con hexano/diisopropil éter proporcionando el compuesto del título (0,83 g).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,90-2,97 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,73-6,77 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 8,7 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 4,4 Hz), 7,07-7,12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 649

5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)sulfanil)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67-1,81 (4H, m), 1,99 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,97-3,04 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,71 (3H, s), 5,21 (2H, s a), 6,72-6,76 (2H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 4,5 Hz).

Ejemplo de referencia 650

5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-óxidopiperidin-4-il]metil)sulfonil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 A una suspensión de 5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)sulfanil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,25 g) en cloroformo (10 mL) se añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (contiene 25 % de agua) (0,419 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 h. Se separó el disolvente por destilación, el residuo se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y cristalizó en acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (0,25 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,85 (2H, m), 2,51-2,60 (2H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,57 (2H, s), 4,10-4,21 (2H, m), 4,70-5,50 (1H, señal ancha), 7,37 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,1 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,2 Hz), 8,71 (1H, t, J = 9,2 Hz), 10,41 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 651

35 (3R\*,4R\*)-4-([8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxi-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 A (1S\*,6S\*)-6-([8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0,39 g) se añadió 40 % de metilamina en metanol (30 mL) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 6 h. El disolvente de reacción se separó por destilación proporcionando el compuesto del título. El compuesto se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,49-1,82 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,47-2,57 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,13-3,52 (2H, m), 3,62-4,02 (3H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,66 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 652

45 Diclorhidrato de 8-fluoro-5-([3R\*,4R\*)-4-hidroxi-3-(metilamino)piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,81-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,70 (3H, s a), 2,89-2,98 (2H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,56-3,68 (1H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 6,63-6,72 (1H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 8,91 (1H, s a), 9,51 (1H, s a), 9,59 (1H, s a), 9,83 (1H, s a), 10,05 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 653

(3R\*,4R\*)-3-Amino-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 651.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,49-1,74 (3H, m), 1,79-1,91 (1H, m), 2,26-2,42 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,93-3,06 (3H, m), 3,18-3,34 (1H, m), 3,47-3,79 (2H, m), 3,80-3,98 (2H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,57 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 654

Diclorhidrato de 5-[[3(3R\*,4R\*)-3-amino-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,79-1,89 (1H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,41-2,49 (2H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 3,09-3,29 (2H, m), 3,30-3,62 (3H, m), 3,90-3,90 (1H, m), 4,01-4,07 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 6,60-6,80 (1H, m), 7,01-7,11 (1H, m), 8,72 (3H, s a), 9,47 (1H, s a), 9,69 (1H, s a), 10,04 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 655

- 15 (3S\*,4S\*)-4-[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de (1S\*,6S\*)-6-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) y complejo de bromuro de cobre (I)-dimetilsulfuro (0,026 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (disolución 3 M de tetrahidrofurano) (1,27 mL) a 0 °C, y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3,5 h. A la disolución de reacción se añadió cloruro de amonio saturado acuoso, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,25 g).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,99 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,50-1,57 (1H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,17 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95-3,03 (2H, m), 3,14-3,42 (1H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 3,68-4,02 (3H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 656

8-Fluoro-5-[[3(3S\*,4S\*)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,48-1,56 (1H, m), 1,56-1,70 (1H, señal ancha), 1,83-1,96 (2H, m), 2,20 (1H, s a), 2,60 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 5,6 Hz), 2,63-2,67 (2H, m), 2,79-2,86 (1H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03-3,10 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 3,8 Hz), 3,84-3,93 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,57 (1H, s a).

- 35 Ejemplo de referencia 657

(3S\*,4R\*)-4-[[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 A una suspensión de (1S\*,6S\*)-6-[[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0,4 g) en metanol (5 mL) se añadió metóxido de sodio (disolución 5 M de metanol) (1,56 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 32 h. A la disolución de reacción se añadió ácido acético (0,45 mL) y se separó el disolvente por destilación. Se añadió agua al residuo, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,29 g).

- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42-1,52 (10H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,32 (1H, s a), 2,60-2,68 (2H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,03-3,27 (3H, m), 3,33 (3H, s a), 3,69-4,07 (3H, m), 3,74 (3H, s), 4,08-4,32 (1H, m), 5,16-5,28 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 658

8-Fluoro-5-[[3(3S\*,4R\*)-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,44-1,51 (1H, m), 1,51-1,70 (1H, señal ancha), 1,70-1,79 (1H, m), 2,27 (1H, s a), 2,62-2,67 (2H, m), 2,82-2,90 (3H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,74 (3H, s), 4,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,17-5,28 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 659

5-[[[(3S\*,4R\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,68 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,37 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,31-3,40 (2H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,89-3,97 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,16-5,28 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 660

15 (3R\*,4S\*)-3-Ciano-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de acetonitrilo (0,342 mL) en tetrahydrofurano (4 mL) se añadió hidruro de litio (0,028 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, a la mezcla se añadió (1S\*,6S\*)-6-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0,6 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 7 h. Después de que se dejara enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,53 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,50 (9H, s), 1,62-1,70 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,50 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,77-3,03 (3H, m), 3,03-3,31 (1H, m), 3,31-3,60 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,93-4,49 (3H, m), 5,14-5,31 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 661

30 (3R\*,4S\*)-4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxipiperidin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,54-1,68 (2H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 2,42 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,79-2,92 (3H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 2,2 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 3,1 Hz), 3,74 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,10 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,17-5,29 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 662

(3R\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxipiperidin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,85 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,48 (1H, s), 2,68 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 2,8 Hz), 3,65-3,72 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,91-3,97 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,20 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,16-5,30 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,80 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz).

45 Ejemplo de referencia 663

(3R\*,4S\*)-3-Fluoro-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 A (1S\*,6S\*)-6-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0,51 g) se añadió dihidrotrifluoruro de tetrabutilamonio (2,0 g, exceso), y se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 2 días. A la disolución de reacción se añadió agua

y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,36 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,57-1,62 (1H, m), 1,78-1,91 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,03-3,49 (2H, m), 3,75 (3H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,90-4,06 (2H, m), 4,21-4,79 (2H, m), 5,16-5,29 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,05-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 664

10 8-Fluoro-5-[[[(3R\*,4S\*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona clorhidrato

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,72-1,80 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,81-3,02 (2H, m), 3,06-3,20 (2H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,77-4,83 (1H, m), 4,88-4,94 (1H, m), 5,05-5,16 (2H, m), 5,81 (1H, s a), 6,72 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,77-6,85 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,2 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 8,66 (1H, s a), 9,27 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 665

5-[[[(3R\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,68-1,77 (1H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,21-3,31 (1H, m), 3,44-3,61 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,86 (2H, m), 4,02-4,13 (2H, m), 4,56-4,72 (1H, m), 5,16-5,30 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 666

25 Cloruro de 4-[(acetiloxi)metil]-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiridinio

Se agitó una disolución de acetato de (3-metilpiridin-4-il)metilo (20,4 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (15,6 mL) en acetonitrilo (120 mL) a 100 °C durante 8 h. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se recogió el precipitado sobre un filtro que se lavó con acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (23,1 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,20 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,36 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,52-7,58 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,16 (1H, s).

Ejemplo de referencia 667

Acetato de [1-(4-Metoxibencil)-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metilo

35 A una disolución de cloruro de 4-[(acetiloxi)metil]-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiridinio (23,1 g) en metanol (200 mL) se añadió a -20 °C borohidruro de sodio (8,86 g), y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió agua, la mezcla se agitó durante la noche, el disolvente se separó por destilación, se añadió acetato de etilo al residuo, y se separaron los materiales insolubles por filtración. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (6,8 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,66 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,13-2,22 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,84-2,90 (2H, m), 3,49-3,54 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,57-4,61 (2H, m), 6,83-6,89 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m).

Ejemplo de referencia 668

4-(Hidroximetil)-5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

45 A una disolución de acetato de [1-(4-metoxibencil)-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metilo (0,33 g) en diclorometano (10 mL) se añadió cloroformiato de 2-cloroetilo (0,19 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. Se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadió metanol (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se separó por destilación, y el residuo se disolvió en metanol (10 mL). A la disolución se añadieron trietilamina (0,48 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,39 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de

reacción se añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (10 mL), se agitó la mezcla de reacción 1 h, a la que se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico 2 M y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,20 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,50-1,65 (2H, m), 1,71 (3H, s), 2,20-2,30 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 4,16 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 669

4-(Clorometil)-5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-(hidroximetil)-5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,57 g) en acetonitrilo (50 mL) se añadieron trietilamina (3,06 mL) y cloruro de metanosulfonilo (1,46 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (2,53 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,74 (3H, s), 2,15-2,28 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 670

4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 495.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69 (3H, s a), 2,16-2,26 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 2,44-2,54 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,76-3,84 (2H, m), 4,42-4,47 (2H, m), 5,18-5,26 (2H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 671

(1S\*,6S\*)-6-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 633.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,46 (9H, s), 2,02-2,20 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,14-3,47 (2H, m), 3,48-3,76 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,93-4,08 (2H, m), 5,17-5,29 (2H, s a), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 672

(3S\*,4S\*)-4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 499.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,66-1,75 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,73-2,92 (3H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,02-3,26 (2H, m), 3,65-3,84 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96-4,09 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 5,12-5,33 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 673

Clorhidrato de 5-[(3S\*,4S\*)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, s), 1,93-2,08 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,77-3,12 (6H, m), 3,38-3,50 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,78-3,85 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 5,10 (2H, s a), 6,77 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,3 Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 8,81 (1H, s a), 8,95 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 674

5-[(3S\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,86-1,96 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,84-2,93 (2H, m), 3,05 (1H, s a), 3,31-3,51 (4H, m), 3,60-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,14 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,14-5,32 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 675

5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de clorhidrato de 5-[[[(3S\*,4S\*)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,36 g), 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (0,19 g), trietilamina (0,16 mL) y carbonato de cesio (0,72 g) en tolueno (6 mL) se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (41 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (20 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por  
15 destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (42 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,45 (3H, s), 1,89-2,05 (2H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 2,79-3,08 (6H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,14-5,32 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,82-6,93 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,09-7,17 (2H, m).

20 Ejemplo de referencia 676

1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-4,4-dimetoxipiperidina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-1,98 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,39-3,49 (1H, m), 4,57-4,71 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 677

1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,58-2,66 (1H, m), 2,81-2,91 (1H, m), 3,03-3,16 (2H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 5,18 (1H, ddd, J = 48,0 Hz, 10,3 Hz, 6,9 Hz), 6,95-7,01 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 678

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-fluoro-4,4-dimetoxipiperidina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 205.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-1,98 (1H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,55-3,63 (1H, m), 4,56-4,69 (1H, m), 6,84-6,90 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 679

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 251.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,61-2,68 (1H, m), 2,77-2,86 (1H, m), 3,09-3,22 (2H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 3,93-4,01 (1H, m), 5,05-5,20 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,06-7,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 680

(3R\*,4S\*)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

45 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (2,00 g) en sulfóxido de dimetilo (20 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (0,834 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió una disolución de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona (2,03 g) en sulfóxido de

- dimetilo (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y el compuesto del título (1,03 g) se obtuvo a partir de fracciones de menor polaridad.
- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,64-1,71 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 1,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,6 Hz), 3,16-3,29 (2H, m), 3,31-3,50 (2H, m), 4,32 (1H, ddd, J = 48,0 Hz, 5,1 Hz, 3,1 Hz), 6,88-6,94 (1H, m), 7,03-7,10 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 681
- 10 (3R\*,4R\*)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- A partir de las fracciones de mayor polaridad del Ejemplo de referencia 680, se obtuvo el compuesto del título (0,48 g).
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,90-2,03 (2H, m), 2,78 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 3,4 Hz), 3,03 (1H, d, J = 4,6 Hz), 3,16-3,28 (2H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 4,65 (1H, ddd, J = 48,0 Hz, 7,3 Hz, 3,9 Hz), 6,89-6,94 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m).
- 15 Ejemplo de referencia 682
- (3R\*,4S\*)-6-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- La reacción y purificación análogas al Ejemplo de referencia 680 y 681 dio el compuesto del título a partir de las fracciones de menor polaridad.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,83 (1H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,1 Hz), 3,03 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,08-3,19 (2H, m), 3,24-3,43 (2H, m), 4,41 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,7 Hz, 3,4 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).
- Ejemplo de referencia 683
- (3R\*,4R\*)-6-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano
- La reacción y purificación análogas al Ejemplo de referencia 680 y 681 dio el compuesto del título a partir de las fracciones de mayor polaridad.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,90 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 2,6 Hz), 3,07 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 4,75 (1H, ddd, J = 47,9 Hz, 8,3 Hz, 4,1 Hz), 6,93-6,99 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).
- Ejemplo de referencia 684
- 30 1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-[(trimetilsilil)oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- Bajo atmósfera de argón, se agitó una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (1 g), clorotrimetilsilano (1,55 mL) y trietilamina (2,84 mL) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 70 °C durante 15 h, y se separó el disolvente por destilación. Al residuo se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (1,28 g).
- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,21 (9H, s), 2,18-2,25 (2H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,86-4,90 (1H, m), 6,83-6,91 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 685
- 1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona
- 40 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[(trimetilsilil)oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,28 g) en acetonitrilo (15 mL) se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (1,57 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la disolución de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,76 g).
- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,55-2,65 (1H, m), 2,74-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,08 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 10,1 Hz, 6,8 Hz), 6,90-6,99 (2H, m).

Ejemplo de referencia 686

(3R\*,4S\*)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

La reacción y purificación análogas a los Ejemplos de referencia 680 y 681 dio el compuesto del título a partir de las fracciones de menor polaridad.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,6 Hz, 3,2 Hz), 6,86-6,93 (2H, m).

Ejemplo de referencia 687

(3R\*,4R\*)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

- 10 La reacción y purificación análogas al Ejemplo de referencia 680 y 681 dio el compuesto del título a partir de las fracciones de mayor polaridad.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 3,7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 6,9 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,94 (2H, m).

Ejemplo de referencia 688

- 15 (3R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona

Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de N-fluorobencenosulfonimida (2,0 g) y carbonato sódico (1,01 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió una disolución de 9-epi-9-amino-9-desoxidihidroquinidina (9-epi-DHQDA) (0,413 g), ácido tricloroacético (0,218 g) y agua (0,023 mL) en tetrahidrofurano (15 mL) a -20 °C, y la mezcla se agitó durante 10 min. A la mezcla se añadió 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (3,12 g), y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 16 h, luego a -10 °C durante 24 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,26 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,57-2,65 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,00-5,16 (1H, m), 6,92-6,98 (2H, m).

Ejemplo de referencia 689

(3S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona

Mediante el procedimiento análogo al Ejemplo de referencia 688, con 9-epi-9-amino-9-desoxidihidroquinina (9-epi-DHQA) como catalizador, se obtuvo el compuesto del título.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,57-2,65 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,00-5,16 (1H, m), 6,92-6,98 (2H, m).

Ejemplo de referencia 690

(3S,4R)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

- 35 Se hicieron la reacción y purificación análogas a los Ejemplos de referencia 680 y 681 con (3R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona (1,20 g). Recristalizó el material obtenido a partir de las fracciones de menor polaridad en etanol/agua proporcionando el compuesto del título (0,47 g, 97 % de ee).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,6 Hz, 3,2 Hz), 6,86-6,93 (2H, m).

- 40 Ejemplo de referencia 691

(3R,4R)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Recristalizó el material obtenido a partir de las fracciones de mayor polaridad del Ejemplo de referencia 690 en hexano proporcionando el compuesto del título (0,24 g, 91 % de ee).

- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 3,7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 6,9 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,94 (2H, m).

Ejemplo de referencia 692

## (3R,4S)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Se hicieron la reacción y purificación análogas a los Ejemplos de referencia 680 y 681 con (3S)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoropiperidin-4-ona (1,19 g). Recristalizó el material obtenido a partir de las fracciones de menor polaridad en etanol/agua proporcionando el compuesto del título (0,43 g, 96 % de ee).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,6 Hz, 3,2 Hz), 6,86-6,93 (2H, m).

Ejemplo de referencia 693

## (3S,4S)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

- 10 Recristalizó el material obtenido a partir de las fracciones de mayor polaridad del Ejemplo de referencia 692 en etanol/agua proporcionando el compuesto del título (0,22 g, 86 % de ee).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 3,7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 6,9 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,94 (2H, m).

Ejemplo de referencia 694

- 15 (3R\*,4R\*)-4-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]piperidin-3-ol

A una disolución de (3R\*,4R\*)-1-bencil-4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]piperidin-3-ol (11,6 g) en etanol (100 mL) se añadió 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono (1,16 g, 10 % en peso), y se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 2 h. Después de que se dejara enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se separó hidróxido de paladio por filtración con Celite, y el disolvente del filtrado se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (8,66 g).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,09 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,00-1,13 (1H, m), 1,45-1,72 (3H, m), 2,42 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 10,0 Hz), 2,56 (1H, dt, J = 2,8 Hz, 12,3 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,62 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,69-3,77 (1H, m), 3,94-4,30 (1H, m).

Ejemplo de referencia 695

- 25 (3R\*,4R\*)-4-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-3-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 68.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,35-1,48 (1H, m), 1,59-1,76 (2H, m), 2,50 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,8 Hz), 2,59 (1H, dt, J = 2,6 Hz, 11,8 Hz), 3,26-3,35 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,71 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,79-3,90 (2H, m), 4,16-4,20 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 696

## (3R\*,4R\*)-1-(2,4-Diclorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol

- 35 A una disolución de (3R\*,4R\*)-4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-3-ol (1,67 g) en tetrahidrofurano (12 mL) se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (5,1 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de que el disolvente se separara por destilación, se añadió agua al residuo y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,11 g).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,40-1,54 (1H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 2,36-2,34 (1H, m), 2,53 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,7 Hz), 2,62 (1H, dt, J = 2,5 Hz, 11,7 Hz), 3,12-3,19 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,75-3,93 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 697

## 4-Metilbencenosulfonato de [(3R\*,4R\*)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metilo

- 45 A una disolución de (3R\*,4R\*)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol (1,11 g) en diclorometano (12 mL) se añadieron cloruro de para-toluenosulfonilo (0,84 g) y N,N,N',N'-tetrametil-1,3-diaminopropano (0,94 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de

## ES 2 743 788 T3

sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,0 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,77 (2H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 3,21-3,29 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 4,14-4,20 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,80-7,85 (2H, m).

Ejemplo de referencia 698

(3R\*,4R\*)-4-({terc-Butil(dimetil)silil}oxi)metil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-3-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 68.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,33-1,45 (1H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 2,52 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,63 (1H, dt, J = 2,5 Hz, 12,0 Hz), 3,34-3,41 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,69 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,78-3,87 (2H, m), 4,17-4,20 (1H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 699

(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 696.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,37-1,51 (1H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,55 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,65 (1H, dt, J = 2,6 Hz, 12,0 Hz), 3,05-3,08 (1H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,73-3,91 (3H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,05-7,08 (2H, m).

Ejemplo de referencia 700

Éster [(3R\*,4R\*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metílico de ácido 4-metilbencenosulfónico

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 697.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,57-1,75 (2H, m), 1,78-1,85 (1H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,47-2,66 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 6,80-6,87 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m).

Ejemplo de referencia 701

25 (3R\*,4R\*)-4-({terc-Butil(dimetil)silil}oxi)metil-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-3-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 68.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,31-1,44 (1H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 2,50 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,64 (1H, dt, J = 2,5 Hz, 12,0 Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,68 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,77-3,85 (2H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 7,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 6,9 Hz).

30 Ejemplo de referencia 702

(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 696.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,37-1,50 (1H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 2,53 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,65 (1H, dt, J = 2,6 Hz, 12,1 Hz), 3,16-3,23 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,73-3,90 (3H, m), 6,73 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,6 Hz, 6,9 Hz).

Ejemplo de referencia 703

4-Metilbencenosulfonato de [(3R\*,4R\*)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 697.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,59-1,75 (2H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,47-2,64 (2H, m), 3,31-3,39 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,26-4,32 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,8 Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m).

Ejemplo de referencia 704

4-{{(8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi}metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 495.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23-1,35 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,78 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,05-4,28 (2H, m), 6,43 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 705

8-Fluoro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,24-1,36 (2H, m), 1,49-1,77 (1H, señal ancha), 1,77-1,84 (2H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,58-2,70 (4H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09-3,17 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 706

(3S\*,4S\*)-4-[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 495.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42-1,46 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,77-1,85 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,41-2,52 (1H, m), 2,53-2,83 (4H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 4,00-4,42 (4H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,59 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 707

Clorhidrato de 8-fluoro-5-[[3(3S\*,4S\*)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,79 (1H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,81-2,94 (3H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 4,00-4,07 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,4 Hz), 8,83-8,95 (1H, m), 8,97-9,08 (1H, m), 10,04 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 708

25 4-Nitrobenzoato de (3R\*,4S\*)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-3-ilo

30 A una disolución de 5-[[3(3S\*,4S\*)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g) en tetrahydrofurano (20 mL) se añadieron ácido 4-nitrobenzoico (0,49 g), trifenilfosfina (0,89 g) y azodicarboxilato de dietilo (1,55 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,0 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,92 (1H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,61 (2H, d, J = 7,7 Hz), 2,92-3,03 (2H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,91-3,96 (2H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 4,32-4,39 (1H, m), 5,53-5,56 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,84 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,59 (1H, s a), 8,04-8,08 (3H, m), 8,22-8,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 709

(3R\*,4R\*)-4-[[8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 495.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,36-1,45 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,74-1,93 (2H, m), 2,36-2,48 (1H, m), 2,50-2,92 (6H, m), 3,55-3,66 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,96-4,39 (4H, m), 5,15-5,31 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 710

Clorhidrato de 8-fluoro-5-[[3(3R\*,4R\*)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,98 (3H, m), 2,55-2,69 (3H, m), 2,79-2,93 (3H, m), 3,18-3,28 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,70-3,81 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 5,04-5,16 (2H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,03-7,10 (2H, m), 8,86-9,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 711

- 5 5-{{(3R\*,4R\*)-1-(2,4-Diclorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 526.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,65-1,78 (1H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,41-2,45 (1H, m), 2,54-2,73 (4H, m), 2,79-2,95 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,01-4,16 (2H, m), 5,15-5,32 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4H), 6,73-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 712

5-{{(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 526.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,65-1,77 (1H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,31-2,35 (1H, m), 2,55-2,75 (4H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,84-3,94 (1H, m), 4,02-4,12 (2H, m), 5,18-5,30 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4H), 6,73-6,79 (2H, m), 6,80-6,92 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 713

- 20 5-{{(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 526.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,55-1,76 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,56-2,73 (3H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,46-3,62 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,96-4,04 (1H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 5,04-5,16 (3H, m), 6,70 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4H), 6,77-6,84 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 9,1 Hz), 7,02-7,13 (3H, m), 7,50 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 7,1 Hz).

Ejemplo de referencia 714

5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-metoxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,35 g) y yoduro de metilo (0,078 mL) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,030 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,33 g).

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,89 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,54-3,61 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 715

- 40 8-Fluoro-5-[[4-(hidroximetil)piperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 45 Bajo atmósfera de argón a -70 °C, a una disolución de 4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo (1,50 g) en tetrahydrofurano (15 mL) se añadió trietilborohidruro de sodio (disolución 1 M de tetrahydrofurano) (6,05 mL) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción durante 9 h mientras que se dejaba calentar hasta temperatura ambiente lentamente. Entonces, se añadió salmuera a la mezcla, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando 4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de 1-terc-butilo (compuesto de alcohol). Se disolvió el compuesto de alcohol obtenido en acetato de etilo (4 mL), y se añadió ácido clorhídrico 4 N/ acetato de etilo (4 mL) a la mezcla. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h,

- 50

se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en agua, la mezcla de reacción se basificó con hidróxido sódico acuoso, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico: diclorometano/metanol) proporcionando el compuesto del título (0,15 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,54-1,63 (4H, m), 1,63-1,74 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,81-2,91 (6H, m), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11-7,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 716

10 5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,65-1,73 (1H, m), 1,75-1,82 (4H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,28-3,35 (4H, s), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, s a), 3,91 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 717

[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-4-il]carbamato de metilo

20 A una disolución de ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-4-carboxílico (0,86 g) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadieron trietilamina (0,214 mL) y difenilfosforilazida (0,331 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadió metanol (20 mL), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 h. Se separó el disolvente por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,82 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-2,00 (2H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,56-3,60 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,64 (1H, s), 5,22 (2H, s a), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 718

30 [1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-4-il]metilcarbamato de metilo

35 A una disolución de [1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-4-il]carbamato de metilo (0,3 g) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió yoduro de metilo (0,061 mL), luego se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,032 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,31 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,08-2,18 (2H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,18-3,26 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,18 (2H, s), 5,22 (2H, s a), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 719

[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-([[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-4-il]metilcarbamato de metilo

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 119.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,10-2,19 (2H, m), 2,61-2,71 (4H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,10 (3H, s), 3,18-3,27 (2H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,48 (1H, s a), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 720



5-[[4-(Aminooxi)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,694 g) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,059 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió O-mesitilensulfonilhidroxilamina (0,32 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y luego a temperatura ambiente durante 18 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por  
10 destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,30 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,78-1,87 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,95 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

15 Ejemplo de referencia 721

5-Fluoro-2-[4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-il]benzocarbonitrilo

A una disolución de clorhidrato de 8-fluoro-5-[[4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g) en agua (10 mL) se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (1 mL) para basificar el residuo de la  
20 reacción, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. Al residuo se añadieron 2,5-difluorobenzocarbonitrilo (0,463 g), carbonato de potasio (0,460 g) y N-metil-2-pirrolidona (5 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el  
25 disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,83 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-2,01 (4H, m), 2,02 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,16-3,25 (2H, m), 3,28-3,34 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,24 (2H, s a), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 3,0 Hz).

30 Ejemplo de referencia 722

5-Fluoro-2-[4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-il]piridin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 721.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,91 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,42-3,51 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,99-4,07 (2H, m), 5,23 (2H, s a), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,1 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ejemplo de referencia 723

40 2-[4-(Aminooxi)-4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-1-il]-5-fluorobenzocarbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 720.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,95 (2H, s), 5,24 (2H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 724

50 2-[4-(Aminooxi)-4-([[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-1-il]-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 720.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,74-1,84 (2H, m), 2,09-2,17 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (2H, s), 3,94-4,01 (2H, m), 4,97 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-

6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,1 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ejemplo de referencia 725

5 4-Ciano-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 59.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,55-1,63 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,05-4,40 (2H, m), 5,23 (2H, s a), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

10 Ejemplo de referencia 726

4-([8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carbonitrilo

15 A una mezcla de 4-ciano-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,92 g) y anisol (0,382 mL) se añadió ácido trifluoroacético (10 mL), y la mezcla se agitó a 65-70 °C durante 2 h, y entonces el disolvente se separó por destilación. Al residuo se añadió acetato de etilo, y el precipitado insoluble se recogió sobre un filtro. El sólido obtenido se suspendió en agua (20 mL), a la que se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (0,35 mL) y el cristal insoluble se recogió sobre un filtro proporcionando el compuesto del título (0,46 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,55-1,69 (3H, m), 2,06-2,12 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,99-3,08 (4H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, s a).

20 Ejemplo de referencia 727

5-([1-(2,4-Diclorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 A una suspensión de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-([8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)piperidin-4-carboxílico (397 mg) en tetrahydrofurano (8 mL) se añadió trietilamina (0,104 mL), luego se añadió gota a gota clorocarbonato de etilo (0,068 mL) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se separó el precipitado por filtración, y al filtrado se añadió una disolución de borohidruro de sodio (77 mg) en agua (3 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (304 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, t, J = 5,6 Hz), 1,77-1,86 (4H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,91 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,57 (1H, dd, 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,77 (2H, d, 8,7 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 728

35 (3S\*,4S\*)-4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 A una disolución de (3S\*,4S\*)-4-([8-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato (1,06 g) en tetrahydrofurano de terc-butilo (10 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (0,23 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron a la misma temperatura yoduro de metilo (0,15 mL) y N-metil-2-pirrolidona (2 mL) a la mezcla y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,40 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,68-1,76 (1H, m), 1,77-1,89 (1H, m), 2,36-2,42 (1H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,78-3,02 (3H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,78-3,90 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,16-4,40 (1H, m), 5,16-5,28 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 729

Clorhidrato de 8-fluoro-5-([(3S\*,4S\*)-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-4-il]metoxi)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

50 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 456.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,71-1,79 (1H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,59-2,60 (2H, m), 2,83-3,06 (4H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,56-3,61 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,70-3,76 (1H, m), 3,99-4,20 (2H, m), 5,04-5,15 (2H, m), 5,22 (1H, s a), 6,70 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 9,1 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 8,76 (1H, s a), 8,93 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 730

5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,87 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,42-2,46 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,62-3,69 (2H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,91-4,02 (2H, m), 5,18-5,28 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,0 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 731

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-etilidenpiperidina

15 A una disolución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1,81 g) en tetrahidrofurano (12 mL), se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución 1,6 M de hexano) (3,05 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A la mezcla se añadió una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (1 g) en tetrahidrofurano (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió cloruro de amonio saturado acuoso, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (852 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,26-2,36 (4H, m), 3,09-3,21 (4H, m), 5,25-5,30 (1H, m), 6,82-6,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 732

25 1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-[1-hidroxietil]piperidin-4-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 504.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,57-1,62 (1H, m), 1,67-1,81 (3H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 3,06 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,36-3,44 (2H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 6,83-6,90 (2H, m).

Ejemplo de referencia 733

30 4-Metilbencenosulfonato de 1-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 697.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,26 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,50-1,57 (1H, m), 1,62-1,67 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,95-3,03 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 4,51 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,82-6,89 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 734

35 (3R\*,5R\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,5-dihidroxipiperidin-4-ona

40 A una suspensión de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (5,00 g) y DL-prolina (0,703 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL), se añadió una disolución de nitrosobenceno (2,18 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) durante 5 h a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso enfriado con hielo, y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en metanol (50 mL), y se añadió sulfato de cobre (II) (0,975 g) a la disolución a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título. El compuesto se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3,26-3,30 (2H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 4,57-4,59 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 735

(4R\*,8R\*)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-4,8-diol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 623.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,01 (1H, d, J = 10,5 Hz), 2,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,94 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,08-3,16 (2H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,50-3,52 (1H, m), 3,65-3,70 (1H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 6,90-6,98 (2H, m).

5 Ejemplo de referencia 736

8-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

10 A una disolución de 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno (1,01 mL) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió gota a gota una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M-tetrahidrofurano (4,29 mL) bajo atmósfera de argón a -30 °C, y la mezcla se agitó a desde -30 hasta -20 °C durante 5 min, luego a temperatura ambiente durante 2 h. A la disolución de reacción a -5 °C se añadió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (1,47 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,16 g).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,63-1,74 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,97 (1H, d, J = 4,2 Hz), 2,04-2,16 (2H, m), 2,26-2,39 (2H, m), 3,99 (4H, t, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8,7 Hz).

Ejemplo de referencia 737

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexanona

20 Bajo atmósfera de argón, a una disolución de 8-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (6,51 g) en N,N-dimetilformamida (65 mL) se añadió hidruro de sodio (50 % en aceite) (2,18 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla se añadió α-cloro-4-metoxitolueno (6,16 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 8-(4-cloro-2-fluorofenil)-8-[(4-metoxibencil)oxi]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano como un aceite (9,06 g).

25 El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (130 mL), y a la disolución se añadió ácido clorhídrico 5 N (33 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se vertió la disolución de reacción en disolución acuosa de carbonato de potasio, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (7,64 g).

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,21-2,42 (4H, m), 2,55-2,66 (2H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,85-6,93 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 7,17 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 738

35 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6-[(4-metoxibencil)oxi]-1-oxaspiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 623.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,15-1,23 (2H, m), 2,15-2,26 (2H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,12 (2H, s), 6,84-6,93 (2H, m), 7,05-7,13 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 7,13-7,18 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,5 Hz).

40 Ejemplo de referencia 739

4-Cloro-2-fluoro-1-{1-[(4-metoxibencil)oxi]-4-metilidenciclohexil}benceno

45 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,59 g) en tetrahidrofurano (42 mL) se añadió terc-butóxido de potasio (1,55 g) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió una disolución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexanona (4,36 g) en tetrahidrofurano (10 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (3,90 g).

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-2,00 (2H, m), 2,17-2,27 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,52-2,64 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,65-4,71 (2H, m), 6,83-6,90 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,10-7,16 (1H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 740

## 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(hidroximetil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexanol

5 A una disolución de 4-cloro-2-fluoro-1-{1-[(4-metoxibencil)oxi]-4-metilidenciclohexil}benceno (0,30 g) en acetona/agua (6 mL/1,5 mL) se añadieron N-metilmorfolina (0,24 g) y Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (contenido: 7 %) (0,030 g, 8,31  $\mu$ M), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron los materiales insolubles por filtración, y se concentró el filtrado. Se añadió agua al residuo, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,28 g).

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,51-1,68 (2H, m), 1,69-1,86 (2H, m), 1,86-2,30 (6H, m), 3,49 (0,6H, d, J = 5,1 Hz), 3,63 (1,4H, d, J = 5,4 Hz), 3,80 (3H, s), 4,09 (0,6H, s), 4,14 (1,4H, s), 6,83 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,17-7,28 (2H, m), 7,32-7,42 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 741

## 4-Metilbencenosulfonato de {cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexil}metilo

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 697.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,71 (2H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,11 (1H, s), 2,12-2,23 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,10 (2H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76-7,84 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 742

20 (3s,6s)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6-[(4-metoxibencil)oxi]-1-oxaesp[2.5]octano

25 Se agitó una disolución de 4-metilbencenosulfonato de {cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexil}metilo (1,09 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (0,36 mL) en acetato de etilo (11 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,68 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,21-1,34 (2H, m), 2,07-2,19 (2H, m), 2,32-2,47 (4H, m), 2,67 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,83-6,92 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,13-7,20 (1H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,5 Hz).

30 Ejemplo de referencia 743

## 8-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaesp[4.5]dec-7-eno

35 Se agitó una disolución de 8-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaesp[4.5]decan-8-ol (0,30 g) e hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoi)trietilamonio (0,50 g) en tetrahidrofurano (6 mL), bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,25 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,44-2,49 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 3,99-4,05 (4H, m), 5,83-5,87 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,4 Hz).

40 Ejemplo de referencia 744

## 8-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaesp[4.5]decano

45 A una disolución de 8-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaesp[4.5]dec-7-eno (1,18 g) en acetato de etilo (12 mL) se añadió óxido de platino (60 mg) bajo atmósfera de argón, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separaron los materiales insolubles por filtración, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,60 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,63-1,92 (8H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,98 (4H, s), 7,04 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,2 Hz).

## Ejemplo de referencia 745

## 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclohexanona

5 Se agitó una disolución de 8-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (2,95 g) y ácido clorhídrico 5 N (15 mL) en tetrahidrofurano (59 mL) a temperatura ambiente durante 5 h, luego con calentamiento hasta reflujo durante 5 h. Se concentró la disolución de reacción, y se añadió disolución acuosa de carbonato de potasio al residuo, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,95 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,81-2,02 (2H, m), 2,13-2,27 (2H, m), 2,45-2,60 (4H, m), 3,26-3,39 (1H, m), 7,02-7,20 (3H, m).

10 Ejemplo de referencia 746

## 4-Cloro-2-fluoro-1-(4-metilidenciclohexil)benceno

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 739.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,44-1,59 (2H, m), 1,83-1,99 (2H, m), 2,09-2,24 (2H, m), 2,38-2,47 (2H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 4,68 (2H, t,  $J = 1,7$  Hz), 7,03 (1H, dd,  $J = 10,1$  Hz, 2,1 Hz), 7,06 (1H, dd,  $J = 8,3$  Hz, 2,1 Hz), 7,12 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo de referencia 747

## 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(hidroximetil)ciclohexanol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 740.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,40-1,65 (4H, m), 1,68-1,78 (0,5H, m), 1,78-1,91 (2,5H, m), 1,91-1,99 (1,5H, m), 1,99-2,11 (1,5H, m), 2,76-2,99 (1H, m), 3,48 (0,5H, d,  $J = 5,9$  Hz), 3,70 (1,5H, d,  $J = 5,9$  Hz), 7,00-7,25 (3H, m).

Ejemplo de referencia 748

## 4-Metilbencenosulfonato de [cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metilo

25 A una disolución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(hidroximetil)ciclohexanol (1,96 g) en diclorometano (20 mL) se añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (1,74 g) y N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (2,52 mL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,45 g).

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,39-1,52 (2H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 1,75-1,92 (5H, m), 2,46 (3H, s), 2,71-2,87 (1H, m), 3,87 (2H, s), 7,02 (1H, dd,  $J = 10,1$  Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 1,9 Hz), 7,18 (1H, t,  $J = 8,2$  Hz), 7,37 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,77-7,85 (2H, m).

Ejemplo de referencia 749

## 4-Metilbencenosulfonato de [trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metilo

35 A una disolución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(hidroximetil)ciclohexanol (1,96 g) en diclorometano (20 mL) se añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (1,74 g) y N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (2,52 mL) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,97 g).

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,29-1,44 (2H, m), 1,51-1,68 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,17 (1H, s), 2,46 (3H, s), 2,72-2,83 (1H, m), 4,12 (2H, s), 6,96-7,11 (3H, m), 7,38 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,79-7,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 750

## (3r,6r)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-oxaspiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 742.

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,33-1,48 (2H, m), 1,62-1,77 (2H, m), 1,94-2,15 (4H, m), 2,66 (2H, s), 2,85-2,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd,  $J = 10,1$  Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 1,9 Hz), 7,16 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo de referencia 751

(3s,6s)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-oxaesp[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 742.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,32-1,43 (2H, m), 1,77-1,95 (4H, m), 2,01-2,16 (2H, m), 2,71 (2H, s), 2,88-3,00 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,2 Hz).

5 Ejemplo de referencia 752

5-[[cis-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-hidrox ciclohexil]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,56-1,66 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,85-1,99 (5H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,81-2,93 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, s), 5,24 (2H, s a), 6,52 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 753

5-[[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,76-1,90 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,05-3,19 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,35 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 5,82-5,90 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,71-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,00-7,11 (2H, m), 7,10-7,18 (3H, m).

Ejemplo de referencia 754

20 5-[[1R\*,2R\*,4R\*]-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidrox ciclohexil]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 740.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,74 (2H, m), 1,77-1,93 (2H, m), 1,93-2,08 (2H, m), 2,20 (1H, d, J = 5,8 Hz), 2,48 (1H, d, J = 0,7 Hz), 2,61-2,71 (2H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,88-3,93 (1H, m), 3,94 (2H, s), 5,14-5,34 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,09-7,16 (3H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 755

5-[[1R\*,2R\*,4S\*]-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidrox ciclohexil]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 740.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,58-1,67 (1H, m), 1,78-1,94 (3H, m), 1,98-2,15 (2H, m), 2,56-2,69 (4H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,31-3,42 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,08 (1H, s a), 5,24 (2H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,00-7,09 (2H, m), 7,09-7,17 (3H, m).

Ejemplo de referencia 756

35 5-[[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[[4-metoxibencil]oxi]ciclohex-1-en-1-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 595.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-2,01 (1H, m), 2,25-2,44 (3H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,63-2,82 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,79 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,39 (2H, s a), 5,78 (1H, s a), 6,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,77-6,94 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 757

40 5-[[1R\*,2R\*]-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidroxi-4-[[4-metoxibencil]oxi]ciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 740.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,77-2,46 (6H, m), 2,48-2,69 (4H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,10 (2H, s), 4,19-4,33 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,9 Hz), 6,80-6,95 (3H, m), 7,09-7,24 (4H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 7,51 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 758

Acetato de (1R\*,2R\*,5S\*)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-2-hidroxi-5-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexilo

5 A una disolución de 5-((1R\*,2R\*)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexil)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,39 g) en piridina (14 mL) se añadió anhídrido acético (0,28 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 50-60 °C durante 4 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,67 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70-1,80 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,14-2,22 (2H, m), 2,23-2,25 (1H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 2,38-2,52 (3H, m), 2,58 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 4,3 Hz), 2,72-2,91 (2H, m), 3,73-3,88 (5H, m), 4,06 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 4,4 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,81-6,92 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, s a).

## 15 Ejemplo de referencia 759

Acetato de (1R\*,2R\*,5R\*)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-2-hidroxi-5-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexilo

20 A una disolución de 5-((1R\*,2R\*)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexil)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,39 g) en piridina (14 mL) se añadió anhídrido acético (0,28 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 50-60 °C durante 4 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,29 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,50-1,64 (1H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,15-2,34 (3H, m), 2,48-2,73 (5H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,04 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,19 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 4,4 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,79 (3H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,48 (1H, s a), 7,71 (1H, t, J = 8,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 760

4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-cianoheptanodioato de dimetilo

30 Se calentó una disolución de 4-cloro-2-fluorofenilacetoniitrilo (10,00 g), acrilato de metilo (53,1 mL) y Triton B (2,68 mL) en acetoniitrilo (200 mL) hasta reflujo durante 8 h. Se concentró la disolución de reacción, y se añadió ácido clorhídrico 2 N al residuo. Se extrajo la disolución con dietil éter, se lavó la fase orgánica con agua y disolución acuosa de carbonato de potasio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (20,2 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,10-2,23 (2H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,46-2,66 (4H, m), 3,62 (6H, s), 7,06-7,30 (2H, m), 7,50 (1H, t, J = 8,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 761

5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-ciano-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo

40 A una disolución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-cianoheptanodioato de dimetilo (20,15 g) en 1,2-dimetoxietano (202 mL) se añadió hidruro de sodio (50 % en aceite) (8,49 g) bajo atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min, luego a temperatura ambiente durante 10 min, y entonces se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (14,04 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,23-2,54 (3H, m), 2,66-2,89 (2H, m), 3,01-3,17 (1H, m), 3,79 (3H, s), 7,15-7,26 (2H, m), 7,38-7,50 (1H, m), 12,25 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 762

1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo

50 A una disolución de 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciano-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo (14,04 g) en sulfóxido de dimetilo (112 mL) se añadieron cloruro sódico (14,04 g) y agua (18 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 140-



- 150 °C durante 8 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (10,2 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,34-2,45 (2H, m), 2,51-2,65 (4H, m), 2,84-2,98 (2H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 8,5 Hz).
- 5 Ejemplo de referencia 763
- (3r,6r)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-oxaespiro[2.5]octano-6-carbonitrilo
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 623.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,35-1,49 (2H, m), 2,23-2,34 (4H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,78 (2H, s), 7,13-7,24 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,6 Hz).
- Ejemplo de referencia 764
- 8-(4-Cloro-2-fluorofenil)-8-metoxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano
- 15 A una disolución de 8-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió hidruro de sodio (50 % en aceite) (0,670 g) bajo atmósfera de argón a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 min. Entonces se añadió yodometano (0,868 mL) a la mezcla y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,98 g).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,60-1,70 (2H, m), 1,93-2,05 (2H, m), 2,05-2,21 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,88-4,04 (4H, m), 7,00-7,09 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,2 Hz), 7,11 (1H, m), 7,31 (1H, t, J = 8,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 765
- 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-metoxiciclohexanona
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 745.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,20-2,39 (4H, m), 2,42-2,55 (2H, m), 2,70-2,84 (2H, m), 3,19 (3H, s), 7,11 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 766
- 4-Cloro-2-fluoro-1-(1-metoxi-4-metilidenciclohexil)benzeno
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 739.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83-1,99 (2H, m), 2,12-2,28 (4H, m), 2,41-2,56 (2H, m), 3,11 (3H, s), 4,68 (2H, t, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,30 (1H, t, J = 8,5 Hz).
- Ejemplo de referencia 767
- 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexanol
- Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 740.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46-1,64 (1H, m), 1,67-2,25 (9H, m), 3,05 (1H, s), 3,10 (2H, s), 3,51 (0,6H, d, J = 5,2 Hz), 3,63 (1,4H, d, J = 5,6 Hz), 7,00-7,17 (2H, m), 7,28-7,36 (1H, m).
- Ejemplo de referencia 768
- 4-Metilbencenosulfonato de [trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metilo
- 40 A una disolución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexanol (1,48 g) en diclorometano (15 mL) se añadieron N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (1,704 mL) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,17 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,53 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,49-1,62 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 1,80 (1H, s), 1,97-2,03 (2H, m), 2,09-2,22 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,89 (2H, s), 7,06 (1H, dd,  $J = 11,8$  Hz, 2,1 Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,28 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,37 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,77-7,85 (2H, m).

Ejemplo de referencia 769

5 4-Metilbencenosulfonato de [cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metilo

A una disolución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(hidroximetil)-4-metoxiciclohexanol (1,48 g) en diclorometano (15 mL) se añadieron N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (1,704 mL) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,173 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,41 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60-1,69 (2H, m), 1,73-1,93 (4H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,11 (1H, s), 2,45 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,04 (2H, s), 7,06 (1H, dd,  $J = 12,2$  Hz, 2,2 Hz), 7,12 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,2 Hz), 7,25 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,76-7,85 (2H, m).

15 Ejemplo de referencia 770

(3r,6r)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-1-oxaespиро[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 742.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,11-1,22 (2H, m), 2,09-2,26 (4H, m), 2,31-2,43 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,09 (3H, s), 7,09 (1H, dd,  $J = 11,8$  Hz, 2,1 Hz), 7,13 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,2 Hz), 7,31 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz).

20 Ejemplo de referencia 771

(3s,6s)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-1-oxaespиро[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 742.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,12-1,30 (2H, m), 1,97-2,13 (2H, m), 2,18-2,35 (4H, m), 2,66 (2H, s), 3,12 (3H, s), 7,08 (1H, dd,  $J = 11,8$  Hz, 2,1 Hz), 7,14 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,1 Hz), 7,34 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz).

25 Ejemplo de referencia 772

8-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1,4-dioxaespиро[4.5]decan-8-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 736.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,61-1,70 (2H, m), 2,08-2,14 (4H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,53 (1H, t,  $J = 5,5$  Hz), 3,93-4,01 (4H, m), 6,86-6,95 (2H, m).

30 Ejemplo de referencia 773

4-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxiciclohexanona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 745.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,27-2,40 (2H, m), 2,40-2,55 (4H, m), 2,86-2,98 (3H, m), 6,94-7,00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 774

35 1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-metilidenciclohexanol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 739.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,02-2,25 (6H, m), 2,54-2,70 (3H, m), 4,68 (2H, t,  $J = 1,7$  Hz), 6,81-6,96 (2H, m).

Ejemplo de referencia 775

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclohexano-1,4-diol

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 740.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,22-1,31 (0,5H, m), 1,40-1,52 (1,5H, m), 1,56-1,72 (1,5H, m), 1,75-1,96 (2,5H, m), 2,01-2,11 (1,5H, m), 2,17-2,33 (0,5H, m), 3,15 (0,5H, d,  $J = 5,6$  Hz), 3,28 (1,5H, d,  $J = 5,9$  Hz), 3,86 (0,25H, s), 4,06 (0,75H, s), 4,38 (0,75H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,47 (0,25H, t,  $J = 5,6$  Hz), 5,00 (0,25H, s), 5,20 (0,75H, s), 7,15-7,29 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 776

4-Metilbencenosulfonato de [trans-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metilo

5 A una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclohexano-1,4-diol (1,59 g) en diclorometano (32 mL) se añadieron N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (1,81 mL) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,24 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (0,72 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,52-1,63 (2H, m), 1,79 (1H, s), 1,81-1,92 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,35-2,50 (5H, m), 3,88 (2H, s), 6,84-6,97 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 777

4-Metilbencenosulfonato de [cis-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metilo

15 A una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclohexano-1,4-diol (1,59 g) en diclorometano (32 mL) se añadieron N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (1,81 mL) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,24 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,35 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,74 (2H, m), 1,94-2,04 (6H, m), 2,14 (1H, s), 2,45 (3H, s), 2,51 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,06 (2H, s), 6,83-6,97 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76-7,86 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 778

(3r,6r)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxaespiro[2.5]octan-6-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 742.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,14-1,22 (1,6H, m), 1,22-1,28 (0,4H, m), 2,11-2,19 (1,6H, m), 2,23-2,33 (0,4H, m), 2,35-2,55 (4H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,67 (0,4H, s), 2,72 (1,6H, s), 6,85-6,99 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 779

(3s,6s)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxaespiro[2.5]octan-6-ol

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 742.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,17-1,32 (2H, m), 2,16-2,34 (4H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,66 (2H, s), 6,87-6,99 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 780

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-[(fenilamino)oxi]piperidin-4-ona

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (3,00 g) y DL-prolina (0,070 g) en sulfóxido de dimetilo (8 mL) se añadió una disolución de nitrosobenceno (0,436 g) en sulfóxido de dimetilo (8 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso enfriado con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (807 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,57-2,59 (1H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,91-6,98 (5H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,76 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 781

1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona

45 A una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-[(fenilamino)oxi]piperidin-4-ona (807 mg) en metanol (8 mL) se añadió sulfato de cobre (II) (110 mg) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (342 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6,96 (2H, m).

Ejemplo de referencia 782

(3R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona

5 A una suspensión de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (2,00 g) y L-prolina (0,187 g) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió una disolución de nitrosobenceno (0,581 g) en N,N-dimetilformamida (8 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso enfriado con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en metanol (16 mL), a la disolución obtenida se añadió sulfato de cobre (II) (0,260 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (545 mg).

10  
15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6,96 (2H, m).

Ejemplo de referencia 783

(3R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona

20 A una suspensión de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-ona (3,00 g) y (S)-5-(pirrolidin-2-il)-1H-tetrazol (0,183 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL), se añadieron gota a gota 3/4 de una disolución de nitrosobenceno (1,41 g) en N,N-dimetilformamida (40 mL) a -40 °C. Después de agitar la mezcla a -30 °C durante 4 h, se añadió gota a gota el 1/4 restante de la disolución, y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso enfriado con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en metanol (30 mL), se añadió sulfato de cobre (II) (0,631 g) a la disolución a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (1,25 g).

25  
30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,59-2,63 (1H, m), 2,81 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,85-2,92 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 784

(3S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona

35 A una suspensión de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-ona (31,6 g) y D-prolina (4,44 g) en N,N-dimetilformamida (300 mL), se añadió gota a gota una disolución de nitrosobenceno (14,06 g) en N,N-dimetilformamida (300 mL) a 0 °C durante 10 h. Se vertió la disolución de reacción en cloruro de amonio saturado acuoso enfriado con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en metanol (300 mL), se añadió sulfato de cobre (II) (6,16 g) a la disolución a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió salmuera, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (11,5 g).

40  
45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6,96 (2H, m).

Ejemplo de referencia 785

(3S)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 784.

50 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,59-2,63 (1H, m), 2,81 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,85-2,92 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 786

## (3R)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona

5 A una disolución de (1R,6R)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (0,28 g) en tetrahidrofurano/agua (15:1) (3 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (13,2 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación proporcionando el compuesto del título (0,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,59-2,65 (1H, m), 2,79 (1H, t, J = 11,1 Hz), 2,84-2,93 (1H, m), 3,04 (1H, dt, J = 12,2 Hz, 9,4 Hz), 3,61 (1H, d, J = 3,8 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 6,84 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,13-7,27 (2H, m).

## 10 Ejemplo de referencia 787

## 1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona

15 A una disolución de (1R\*,6R\*)-3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (6,58 g) en diclorometano (65 mL) se añadió ácido clorhídrico 5 N (15,65 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (3,90 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,55-2,61 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,61-3,66 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m).

## 20 Ejemplo de referencia 788

## (3R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-ona

25 A una disolución de 4-metoxibencil2,2-tricloroetanimidato (1,58 g) en hexano (9,4 mL) se añadió una disolución de (3R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona (976 mg) en diclorometano (4,7 mL), luego se añadió el complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (0,014 mL) a la mezcla a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción durante 14 h. Se filtró la disolución de reacción con Celite, se lavó el filtrado con hexano/ diclorometano (2/1), entonces se lavó la fase orgánica con acuosa bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (663 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 789

## 1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 788.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 790

## (3S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 788.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

## Ejemplo de referencia 791

45 (3S)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 788.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 3,02-3,13 (2H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,14-4,18 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,84 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,88

(2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 792

(3S,4R)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 398.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,04 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 793

10 (3S\*,4R\*)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 398.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,04 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

15 Ejemplo de referencia 794

(3R,4S)-6-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 340.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,04 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 795

(3R,4S)-6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 340.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,89 (1H, m), 1,98-2,02 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,00 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,03-3,08 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,24-3,34 (2H, m), 3,47-3,49 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,84-6,91 (3H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 796

(3R\*,4S\*)-6-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano

30 Una disolución de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona (2 g), 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibencilo (5,16 g) y trifluorometanosulfonato de lantano (III) (0,191 g) en tolueno (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 h. Después de separarse los materiales insolubles por filtración, el disolvente se separó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) dando la mezcla de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-ona y 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-ona. A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,898 g) en sulfóxido de dimetilo (7,5 mL) se añadió t-butóxido de sodio (0,392 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a la que se añadió la disolución de la mezcla en sulfóxido de dimetilo (7,5 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo)

35 proporcionando el compuesto del título (0,44 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,03 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 3,26-3,33 (1H, m), 3,39-3,45 (1H, m), 3,50 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 4,0 Hz), 3,80 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,83-6,88 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m).

Ejemplo de referencia 797

45 5-([(3R,4S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

## ES 2 743 788 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,41 (1H, s a), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 798

5-((3R\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,35 (1H, s a), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 799

15 5-((3S,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,45 (1H, s a), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 800

5-((3S,4R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,68-1,72 (1H, m), 2,17-2,23 (1H, m), 2,37 (1H, s a), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71-2,77 (1H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,50-3,52 (1H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,70 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,90-6,94 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, s a).

30 Ejemplo de referencia 801

5-((3S\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 453.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,59-1,67 (1H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,34 (1H, s), 2,60 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,73-2,81 (1H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,44-3,56 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,68-6,73 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 6,99-7,07 (2H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 802

5-(Clorometoxi)-8-fluoro-2-metoxiquinolina

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 58.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4,11 (3H, s), 6,03 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,5 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 8,7 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 803

8-Cloro-5-(clorometoxi)-2-metoxiquinolina

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 58.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4,14 (3H, s), 6,04 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ejemplo de referencia 804

4-[[[8-Cloro-2-metoxiquinolin-5-il)oxi]metil]piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 59.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,57-1,64 (2H, m), 2,30-2,33 (2H, m), 2,94-3,16 (2H, a), 3,85-4,06 (2H, a), 4,10 (2H, s a), 4,13 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 805

10 4-[[[8-Cloro-2-metoxiquinolin-5-il)oxi]metil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 60.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,65-1,70 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,13 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,0 Hz).

15 Ejemplo de referencia 806

2,4-Dibromo-3-fluoro-5-metoxianilina

A una disolución de 4-bromo-3-fluoro-5-metoxianilina (456 mg) en acetonitrilo (5 mL) se añadió N-bromosuccinimida (369 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 min. A la disolución de reacción se añadió agua, se recogió el precipitado sobre un filtro, y se lavó con agua dando el compuesto del título (530 mg).

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3,83 (3H, s), 4,26 (2H, s a), 6,15 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 807

5-Bromo-2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol

A una disolución de 2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-amina (5,38 g) en acetonitrilo (90 mL) se añadió nitrito de terc-butilo (5,02 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A la mezcla se añadió bromuro de cobre (II) (9,43 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A la disolución de reacción se añadieron agua, hexano y acetato de etilo, y se separó el precipitado por filtración usando Celite. Se lavó la fase orgánica del filtrado con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (4,89 g).

25

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,5 Hz).

Ejemplo de referencia 808

1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 613.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,04 (9H, s), 2,21-2,25 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,42-3,43 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,62 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 7,37-7,40 (4H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,71-7,73 (4H, m).

Ejemplo de referencia 809

5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo de referencia 66.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,95 (4H, m), 2,01 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,23-3,34 (2H, m), 3,59-3,67 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,23 (2H, s a), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 1

45 5-[[4-Amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



A una suspensión de 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,44 g) en ácido acético (4 mL) se añadió ácido clorhídrico conc. (3 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h. Se separó el disolvente por destilación, se añadió hidróxido sódico acuoso al residuo, y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. Se disolvió el sólido obtenido en diclorometano, se lavó la disolución con hidróxido sódico acuoso 1 N y salmuera, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la separación del disolvente por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico: diclorometano -> diclorometano/acetato de etilo), y el producto obtenido recristalizó en etanol. Se recogió el cristal sobre un filtro y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (0,32 g).

p.f. 173-174 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,38 (2H, s a), 1,62-1,71 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,24-3,36 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 2

2-(4-Amino-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)piperidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo

15 A N-[1-(2-ciano-4-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-il]acetamida (68,0 mg) se añadieron ácido acético (2 mL) y ácido clorhídrico 6 N (12 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 36 h. Después de que se dejara enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió hidróxido sódico acuoso 3 N para alcalinizar la disolución de reacción, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), y el sólido obtenido recristalizó en hexano/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (30 mg).

p.f. 223,9-225,1 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,20-1,70 (2H, s a), 1,68-1,75 (2H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,20-3,30 (4H), 3,77 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,5 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,50 (1H, s a).

Ejemplo 3

5-[[4-Amino-1-(2,5-difluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,51-1,54 (2H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,11-3,14 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,6 Hz), 6,69-6,74 (1H, m), 6,88 (1H, ddd, J = 10,7 Hz, 7,4 Hz, 3,2 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,13 (1H, ddd, J = 12,6 Hz, 8,9 Hz, 5,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 4

5-[[4-Amino-1-(2,4,5-triclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,53-1,58 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04-3,14 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,37 (1H, s), 7,75 (1H, s), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 5

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,47-1,65 (4H, m), 1,73-1,79 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95-2,97 (2H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,71 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 6

45 5-[[4-Amino-1-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución de 5-[[4-amino-1-(2,4,5-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (305 mg) y anisol (0,123 mL) en ácido trifluoroacético (3 mL) a 65 °C durante 1 h. Se concentró la disolución de reacción, se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N al residuo, y la disolución se extrajo con

diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la separación del disolvente por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto obtenido se cristalizó en etanol, se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (195 mg).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,40-1,62 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04-3,12 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,16 (1H, dt, J = 12,7 Hz, 8,4 Hz), 7,45 (1H, dt, J = 7,7 Hz, 11,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 7

5-({4-Amino-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,57 (4H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,22-3,29 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 13,3 Hz, 1,7 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 8

- 15 5-({4-Amino-1-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,58 (4H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,17-3,21 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,02 (1H, s).

- 20 Ejemplo 9

5-{{4-Amino-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il}metoxi}-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución de 1-(2,4-diclorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-amina (144 mg) en cloruro de hidrógeno 1 M/etanol (4 mL) a reflujo durante 6 h. Se concentró la disolución de reacción, se añadió hidróxido sódico acuoso al residuo, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se cristalizó en etanol, y se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (40 mg).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 3,01-3,04 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 3,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,5 Hz).

Ejemplo 10

5-{{4-Amino-1-(2',4'-dicloro-2,5-difluorobifenil-4-il)piperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,53-1,56 (4H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,18-3,26 (4H, m), 3,73 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 11

5-{{4-amino-1-(4'-cloro-2,2',5-trifluorobifenil-4-il)piperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,58 (2H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,22-3,27 (4H, m), 3,76 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 7,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 2,0 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 12

5-{{4-Amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il}metoxi}-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

- 45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 9.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,78-1,87 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 3,08-3,11 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 7,10 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,8 Hz).

Ejemplo 13

5 5-[[4-Amino-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, J = 7,6 Hz), 3,00-3,03 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,77 (2H, s), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,36 (1H, s).

10 Ejemplo 14

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,55 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08-3,15 (4H, m), 3,75 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 9,36 (1H, s).

Ejemplo 15

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,48-1,53 (4H, m), 1,73-1,78 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,91-2,97 (4H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,28 (3H, m), 9,36 (1H, s).

Ejemplo 16

5-[[4-Amino-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 9.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,65 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 3,02-3,14 (4H, m), 3,90 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9,8 Hz).

Ejemplo 17

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 9.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,62 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 3,10-3,17 (4H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9,8 Hz).

Ejemplo 18

5-[[4-Amino-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

(Etanol) p.f. 160,9-163,1 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,43-1,50 (2H, m), 1,57 (2H, s a), 1,71-1,82 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,27-3,37 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,69 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,71-7,78 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, s).

40 Ejemplo 19

5-[[4-Amino-1-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,46 (2H, s a), 1,68-1,72 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,10-3,19 (4H, m), 3,82 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,19-7,21 (1H, m), 7,65 (1H, s a), 8,01 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 20

5 5-[[4-Amino-1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,34 (2H, s a), 1,68-1,70 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,02-3,15 (6H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (1H, s a).

10 Ejemplo 21

5-[[4-Amino-1-(2,5-diclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,68-1,71 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J = 7,1 Hz, 8,3 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,08-3,19 (4H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s a).

Ejemplo 22

5-[[4-Amino-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,39-3,43 (2H, m), 3,76 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,89-6,95 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 23

5-[[4-Amino-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04-3,13 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 24

5-[[4-Amino-1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,51-1,54 (2H, m), 1,63 (2H, s a), 1,77-1,83 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,83 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,12 (2H, t, J = 10,0 Hz), 3,75 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 2,4 Hz, 8,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 6,4 Hz), 10,02 (1H, s).

35 Ejemplo 25

5-[[4-Amino-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 1.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,48-1,50 (4H, m), 1,73-1,79 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,87-2,93 (4H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 3,71 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9,4 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 26

5-[[4-Amino-1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una disolución de 5-[[1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (144 mg) en ácido acético (4 mL) se añadió ácido clorhídrico 2 N (1,5 mL), y se agitó la mezcla de

reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se separó el disolvente por destilación, se añadió hidróxido sódico acuoso al residuo, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico: diclorometano -> diclorometano/acetato de etilo), y el producto obtenido recristalizó en diclorometano/etanol. Se recogió el cristal sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (60 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,53-1,56 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,11 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,01 (1H, s).

10 Ejemplo 27

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 26.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,50-1,55 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,15-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 7,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 10,01 (1H, s).

15

Ejemplo 28

5-[[4-Amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 26.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,51-1,54 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08-3,14 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,09 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, s).

20

Ejemplo 29

5-[[4-Amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92-2,97 (4H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,17 (1H, dt, J = 2,9 Hz, 8,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,7 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,0 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 30

5-[[4-Amino-1-(2,4-difluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,54 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,01-3,11 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 31

5-[[4-Amino-1-(2-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,53 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02-3,09 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,89-7,03 (4H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 32

5-[[4-Amino-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,51-1,59 (4H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,75-2,77 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,10-3,15 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 33

## 5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 Se agitó una disolución de 8-fluoro-5-[[4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,25 g), 2,3,5-tricloropiridina (0,186 g) y carbonato de potasio (0,176 g) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (3 mL) a 100 °C durante 12 h. A una disolución se añadieron disolución acuosa de cloruro de amonio y dietil éter, y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano > diclorometano/metanol) y recristalizó en etanol/agua. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (0,29 g).

p.f. 176-178 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,97 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,24-3,35 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

## Ejemplo 34

## 5-Fluoro-2-(4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83-1,93 (4H, m), 2,07 (1H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,41-3,3,52 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,00-4,08 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,50 (1H, s a), 7,54 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,1 Hz), 8,25 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## Ejemplo 35

## 5-[[1-(2,5-Difluoropiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Se agitó una disolución de 8-fluoro-5-[[4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,2 g), 2,3,5-trifluoropiridina (0,078 mL) y carbonato de potasio (0,141 g) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (3 mL) a temperatura ambiente durante 12 h, luego a 60 °C durante 8 h. A una disolución se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo), y se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina (diclorometano/acetato de etilo). Se lavó con dietil éter el producto obtenido a partir de las fracciones de menor polaridad proporcionando el compuesto del título (60 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,98 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,64-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,21 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,52-7,58 (2H, m).

## 30 Ejemplo 36

## 5-[[1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se lavó con dietil éter el producto obtenido a partir de las fracciones de mayor polaridad del Ejemplo 35 proporcionando el compuesto del título (68 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,93 (4H, m), 2,04 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,39 (2H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2,5 Hz).

## Ejemplo 37

## 5-Fluoro-2-(4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

40 (Etanol/dietil éter) p.f. 206,0-206,9 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,76 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,8 Hz), 7,47 (1H, dt, J = 3,0 Hz, 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 10,02 (1H, s).

## 45 Ejemplo 38

## 8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(quinolin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Etanol/acetato de etilo) p.f. 198-199 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,90 (4H, m), 2,09 (1H, s), 2,60-2,65 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,47-3,55 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,33-4,41 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ejemplo 39

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(isoquinolin-1-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Etanol/acetato de etilo) p.f. 198-199 °C

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-1,99 (2H, m), 2,05-2,14 (3H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,44-3,51 (2H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,23-7,27 (1H, superpuesto con disolvente señal), 7,49-7,54 (1H, m), 7,55 (1H, s a), 7,59-7,64 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,8 Hz).

Ejemplo 40

- 15 1-Amino-5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 20 Bajo atmósfera de argón, a una suspensión de 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,5 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (55 % en aceite) (0,050 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla se añadió 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno (0,293 g) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, se recogió el precipitado sobre un filtro y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo -> diclorometano/metanol), y recristalizó en etanol/acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (0,3 g).

(Acetato de etilo/etanol) p.f. 187-189 °C

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,96 (4H, m), 2,02 (1H, s), 2,66-2,71 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,86 (2H, s), 5,00 (2H, d, J = 2,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 9,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 41

5-[[1-(2,5-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 A un tubo de reacción de microondas se añadieron 8-fluoro-5-[[4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (384 mg), 1-bromo-2,5-diclorobenceno (295 mg), terc-butóxido de sodio (151 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (11,96 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (24,39 mg) y tolueno (3 mL) y se cerró el tubo. Entonces se irradió el tubo con microondas a 130 °C durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalizó en metanol/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (7,5 mg).

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 191,5 °C

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 42

5-[[1-(2,4-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 45 Bajo atmósfera de argón, se agitó una disolución de 8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (355 mg), 6-(2,4-diclorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (442 mg) y trifosfato de potasio (72,7 mg) en N,N-dimetilformamida:2-propanol (1:1) (3,6 mL) a 70 °C durante 22 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Recristalizó el residuo en acetato de etilo, y se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (427 mg).

- 50 (Acetato de etilo) p.f. 209,1 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,71 (2H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,08 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,74 (1H, s a), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 43

5 5-[[1-(2-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,05 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 44

5-[[1-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 207,9 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,09 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 45

5-[[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 208 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,09 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,91-6,97 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 7,56 (1H, s a).

25 Ejemplo 46

8-Fluoro-5-[(4-hidroxi-1-fenilpiperidin-4-il)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 177,0-177,4 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,94 (4H, m), 2,05 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85-6,89 (1H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98-6,99 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,58 (1H, s a).

Ejemplo 47

8-Fluoro-5-[(4-hidroxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 200,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,93 (4H, m), 2,06 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, s a).

Ejemplo 48

40 8-Fluoro-5-[(4-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 216,1 °C



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,87 (4H, m), 2,09 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,29-3,35 (2H, m), 3,63-3,66 (2H, m), 3,83 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 49

5 5-[[1-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,92 (4H, m), 2,05 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17-3,22 (2H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, s a).

10 Ejemplo 50

5-[[1-(3-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 169-170 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83-1,91 (4H, m), 2,05 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,21-3,27 (2H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,79-6,84 (2H, m), 6,90-6,93 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 51

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

20 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 178,2-178,8 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,91 (4H, m), 2,11 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,52-3,56 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,16-7,18 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,56 (1H, s a), 8,09-8,10 (1H, m), 8,36-8,37 (1H, m).

Ejemplo 52

25 5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Metanol/diclorometano) p.f. 190,6-190,7 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,23-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 53

5-[[1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 198,7-198,9 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,09 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 54

5-[[1-(2,3-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 228,7 °C

## ES 2 743 788 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,20-3,23 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01-7,03 (1H, m), 7,16-7,17 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 55

5 5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 225,5-225,6 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,63-1,65 (2H, m), 1,78-1,81 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,96-2,99 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,81 (1H, s a), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 10,03 (1H, s a).

Ejemplo 56

5-([1-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 211,3-211,5 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,85 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,89-2,91 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,14 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,61 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 57

5-[[1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético-sulfóxido de dimetilo) p.f. 230,9-231,2 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,62 (2H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,47-3,68 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,89 (1H, s a), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo 58

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(tiofen-3-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 200,4-200,5 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,87 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,12-3,17 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 1,5 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, dd, 5,0 Hz, 1,5 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 3,0 Hz), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo 59

35 5-[[1-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 214-215 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,94 (4H, m), 2,02 (1H, s a), 2,28 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90-2,93 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01-3,07 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 60

8-Fluoro-5-([4-hidroxi-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

## ES 2 743 788 T3

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 168 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,15 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,19-7,24 (2H, m), 7,55 (1H, s a).

### 5 Ejemplo 61

5-[[1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 212-213 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,84 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,06 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,09 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,95-6,97 (2H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 62

5-[[1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

15 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 185,1-185,2 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 7,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 63

20 5-[[1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 204,9 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,55 (1H, s a), 7,57 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 64

5-[[1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 222,6-222,7 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,61-1,63 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,74 (1H, s a), 6,52 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 65

35 5-[[1-(2,6-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

40 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 203,6-203,8 °C RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,02 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,63-3,68 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 66

5-[[1-(3-Etoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

## ES 2 743 788 T3

(acetato de etilo/hexano) p.f. 128,1 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,50-3,52 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,52 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo 67

5-[[1-(4-Etoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 198,8-199,1 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,85-1,88 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,14 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo 68

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(2,4,6-triclorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 239,4-239,8 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,06 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93-2,96 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,61-3,66 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,56 (1H, s a).

20 Ejemplo 69

8-Fluoro-5-((4-hidroxi-1-[3-(propan-2-il)fenil]piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 131,1-131,3 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,85-1,87 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,18-3,23 (2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 6,81 (1H, dd, 8,0 Hz, 2,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 1,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 70

8-Fluoro-5-((4-hidroxi-1-[4-(propan-2-il)fenil]piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 194,9-195,0 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,84-1,87 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,14-3,20 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 71

5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 225,8-225,9 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,86 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,07 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,23-3,25 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, s a), 8,34 (2H, s).

Ejemplo 72

4-(4-[[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 216 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 2,12 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,35-3,40 (2H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 3,83 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo 73

3-(4-[[[8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 175-177 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,88 (4H, m), 2,07 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,30 (2H, m), 3,54-3,56 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,08-7,10 (1H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 74

15 8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(4-fenoxifenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 186,9-187,2 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,96 (4H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,15-3,21 (2H, m), 3,41-3,44 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,95-6,98 (6H, m), 7,04 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 75

5-[[1-[2-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 190,4-190,5 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 76

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-[2-(propan-2-il)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 163,0-163,3 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,86-1,95 (4H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86-2,89 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,13 (2H, m), 3,48 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09-7,12 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,51 (1H, s a).

35 Ejemplo 77

5-[[1-(2-Cloro-5-nitrofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 204,8-205,4 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-1,94 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,06 (1H, s a), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17-3,23 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, s a), 7,84 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 78

5-[[1-(2-Etilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 178,6-179,3 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,86-1,95 (4H, m), 2,05 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,91-2,93 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,05-7,13 (1H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,61 (1H, s a).

Ejemplo 79

8-Fluoro-5-((4-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 159,4-159,5 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,90 (4H, m), 2,06 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,31 (2H, m), 3,55-3,58 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo 80

15 5-[[1-(4-Cloro-3-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 216,1-216,3 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,59-1,61 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,09 (2H, m), 3,47-3,49 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,72 (1H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 81

Etil 2-cloro-5-(4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzoato

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

25 (Acetato de etilo) p.f. 148 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (4H, m), 2,04 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,21-3,27 (2H, m), 3,50-3,52 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,53 (1H, s a).

30 Ejemplo 82

5-[[1-(2-Cloro-4-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,28 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,09 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 83

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(4-metilfenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 181 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,87 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,28 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,13-3,19 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo 84

5-[[1-(4-Cloro-2-nitrofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Metanol/diclorometano) p.f. 188-189 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,84-1,86 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,12 (2H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,80 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 85

5-[[1-(4-Etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 196,0-196,1 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,61-6,67 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 86

15 8-Fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-propoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 185,1-185,9 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,75-1,82 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,85-3,88 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,62-6,67 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 87

5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 204,8-205,0 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,87-6,95 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,57 (1H, s a).

Ejemplo 88

5-[[1-[2-Cloro-4-(propan-2-il)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 176,5-176,9 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,84 (1H, sep, J = 6,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo 89

5-[[1-(2,4-Dicloro-6-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 251,6-251,9 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,86 (3,2H, m), 1,94-2,00 (0,8H, m), 2,02 (0,6H, s a), 2,15 (0,4H, s a), 2,31 (1,8H, s), 2,35 (1,2H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,72-2,74 (1,2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,10 (0,8H, m), 3,28-3,33 (0,8H, m), 3,75-3,80 (1,2H, m), 3,85 (1,2H, s), 3,93 (0,8H, s), 6,48-6,52 (1H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,05 (0,4H, d, J = 2,5 Hz), 7,10 (0,6H, d, J = 2,5 Hz), 7,17 (0,6H, d, J = 2,5 Hz), 7,21 (0,4H, d, J = 2,5 Hz), 7,58 (1H, s a).

## Ejemplo 90

5-[[1-(2-Cloro-4-propilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 197,5-197,6 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,59-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,57 (1H, s a).

## Ejemplo 91

5-[[1-(2-Cloro-4-etilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 167,8-168,0 °C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,58 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

## Ejemplo 92

5-[[1-(4-Butoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 193,2-193,5 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44-1,50 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,61-6,67 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,57 (1H, s a).

## Ejemplo 93

- 25 8-Fluoro-5-({1-[2-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 191,9-192,2 °C

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,44 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60-6,66 (2H, m), 6,91-6,96 (2H, m), 7,54 (1H, s a).

## Ejemplo 94

5-[[1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 238,8-239,1 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,06 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01-3,04 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,45-3,50 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 0,5 Hz), 7,56 (1H, s a).

## Ejemplo 95

5-[[1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 239,3-239,6 °C



## ES 2 743 788 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,05 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,01 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,44-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,75 (1H, ddd, J = 11,5 Hz, 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 5,0 Hz, 3,0 Hz), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 96

5 5-([1-[2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 181,8-181,9 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,05 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,58 (1H, s a).

Ejemplo 97

5-([1-[2,4-Dicloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 254,8-254,9 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,71 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02-3,07 (2H, m), 3,12-3,15 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,76 (1H, s a), 6,59 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,26 (1H, s), 7,84 (1H, s), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo 98

8-Fluoro-5-([1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 174,2-174,3 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,91-7,02 (4H, m), 7,53 (1H, s a).

25 Ejemplo 99

8-Fluoro-5-([1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 201,3-201,9 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,62-6,68 (2H, m), 6,91-7,00 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 100

8-Fluoro-5-([4-hidroxil-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,07 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,99-3,06 (4H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,59-6,67 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,64 (1H, s a).

Ejemplo 101

8-Cloro-5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 222,9-223,0 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 102

5 8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 181,0-181,2 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,09 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, s a).

Ejemplo 103

5-({1-[4-(Benciloxi)-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 193 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,31-7,43 (5H, m), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 104

8-Fluoro-5-({1-[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 174 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,72-3,74 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,06-4,08 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,65-6,71 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

25 Ejemplo 105

5-({1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 208 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,97 (4H, m), 2,04 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,12-3,17 (2H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 106

5-[[1-(4-Etoxi-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 174,1-174,5 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03-3,09 (2H, m), 3,14-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 3,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, s a).

40 Ejemplo 107

5-[[1-(2-Bromo-5-etoxi-4-nitrofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,71-1,73 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,14-3,18 (2H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,80 (1H, s a), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,14 (1H, s), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo 108

5 5-{{1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,70 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,98-3,22 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 7,07-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 10,31 (1H, s).

10 Ejemplo 109

5-{{1-[4-(Etoximetil)-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 154,2-154,5 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,53 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,85 (2H, s), 4,42 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99-7,07 (3H, m), 7,63 (1H, s a).

Ejemplo 110

5-{{1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

20 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 195,7-196,4 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,01 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,40-6,46 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo 111

25 5-{{1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Metanol/acetato de etilo) p.f. 231,6-232,9 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,75 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,41 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,00-3,70 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,06 (1H, s), 6,41-6,46 (2H, m), 6,84-6,89 (1H, m), 6,91-6,99 (3H, m), 9,54 (1H, s).

Ejemplo 112

7-{{1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}1-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Metanol/acetato de etilo) p.f. 207,8-208,7 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,67 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 113

8-Fluoro-5-{{1-[2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 A una disolución de 5-{{1-[4-(etoximetil)-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (591 mg) en tetrahidrofurano (THF) (12 mL) se añadió ácido clorhídrico 5 N (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Entonces, a la disolución de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, se agitó la mezcla, y se recogió el precipitado sobre un filtro. Recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (165 mg).

## ES 2 743 788 T3

(Acetato de etilo) p.f. 202,4-202,6 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,66-1,68 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,03 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,69 (1H, s a), 5,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,99-7,04 (4H, m), 10,02 (1H, s a).

### 5 Ejemplo 114

8-Cloro-5-[[1-(4-etoxi-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 169,0-169,2 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,09 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 115

8-Cloro-5-([1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 149,7-149,9 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

### 20 Ejemplo 116

8-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,77 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,42-2,52 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,00-3,09 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,80 (2H, s), 5,18 (1H, s a), 6,75-6,85 (2H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,09 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,16-7,20 (1H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 9,71 (1H, s a).

Ejemplo 117

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 190,3-190,4 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 7,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 118

8-Cloro-5-[[1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 171,1-171,3 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,43 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, s a).

### 40 Ejemplo 119

6-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

## ES 2 743 788 T3

(Metanol/acetato de etilo) p.f. 219,1-220,0 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,66 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,72-6,78 (2H, m), 6,80-6,83 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 9,92 (1H, s).

### 5 Ejemplo 120

5-[[1-(4-Etoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 208,9-209,3 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,12 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

### Ejemplo 121

8-Cloro-5-[[1-(4-etoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

15 (Acetato de etilo) p.f. 174,4-174,5 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,84 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,12 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

### Ejemplo 122

20 5-[[1-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 239,8-239,9 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,54 (1H, s a).

### Ejemplo 123

8-Fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

30 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 128,7-130,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 3,83-3,85 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,08-4,10 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64-6,70 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

### 35 Ejemplo 124

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 228,1-229,0 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

### Ejemplo 125

5-[[1-(4-Cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(diclorometano) p.f. 208,6-208,8 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,31 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 126

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(diclorometano/metanol) p.f. 212,2-213,1 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,98 (1H, s a), 2,31 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 127

5-[[1-(4-Cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 258,8-259,0 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,88 (4H, m), 2,06 (1H, s a), 2,29 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86-2,87 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,36-3,47 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

20 Ejemplo 128

5-[[1-(4-Etoxi-2-fluoro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 190,8-191,1 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 13,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 129

5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

30 Se sometió a reflujo una disolución de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-metoxiquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-ol (0,34 g) en cloruro de hidrógeno 1 N/etanol (14 mL) durante 9 h. Después de que se dejara enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadió etanol-agua, se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro, y el sólido obtenido recristalizó en ácido acético/agua. Se recogió el precipitado sobre un filtro, se secó (aire de 60 °C) proporcionando el compuesto del título  
35 (0,27 g).

p.f. 297 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,75 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,86 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,0 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,5 Hz), 11,73 (1H, s).

40 Ejemplo 130

5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,63-1,67 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,96-3,03 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,75 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,40 (1H, m), 10,30 (1H, s).

## Ejemplo 131

5-[[1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,88-2,92 (2H, m), 2,96-3,12 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,78 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,32 (1H, s).

## Ejemplo 132

5-[[1-(4-Etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,84-2,98 (6H, m), 3,78 (2H, s), 3,96 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,62 (1H, s), 6,65-6,77 (3H, m), 6,96-7,03 (1H, m), 10,21 (1H, s).

## Ejemplo 133

8-Fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Se agitó una disolución de 5-([1-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (5,14 g) y 10 % de paladio sobre carbono (que contenía agua) (1 g) en etanol (100 mL) a temperatura ambiente durante 1,5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separaron por filtración los materiales insolubles con Celite, y se separó el disolvente del filtrado por destilación. Se lavó el residuo con acetato de etilo/metanol y se secó proporcionando el compuesto del título (590 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,65 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92-2,94 (4H, m), 3,75 (2H, s), 4,62 (1H, s a), 6,49-6,53 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,89-6,93 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 9,36 (1H, s a), 10,00 (1H, s a).

## Ejemplo 134

4-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]quinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,82 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,02-3,20 (4H, m), 3,96 (2H, s), 4,92 (1H, s a), 7,08-7,14 (2H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,93-7,97 (1H, m), 11,35 (1H, s a).

## Ejemplo 135

5-[[1-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 207,9-208,8 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,03 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,38-6,44 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, s a).

## 35 Ejemplo 136

8-Fluoro-5-([1-[2-fluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 186,5-186,7 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,13-4,20 (2H, m), 4,68-4,79 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,65-6,71 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, s a).

## Ejemplo 137

8-Cloro-5-[[1-(4-etoxi-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 180,6-181,0 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,01 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,87 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,38-6,44 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, s a).

Ejemplo 138

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]quinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Metanol/acetato de etilo) p.f. 275,7-277,0 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,79 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,13-3,21 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,87 (1H, s), 6,44 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,72 (1H, s).

Ejemplo 139

15 8-Cloro-5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Ácido acético/agua) p.f. 218 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,89 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,26-3,35 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, s a), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 140

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 129.

(Ácido acético/agua) p.f. 255-256 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,71-1,80 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,87 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 7,11 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 8,22 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 9,8 Hz), 11,73 (1H, s).

Ejemplo 141

5-[[1-(1-Benzotiofen-5-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol/diclorometano) p.f. 209,5-210,2 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22-3,27 (2H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo 142

5-[[1-(1-Benzotiofen-5-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/diclorometano) p.f. 193,8-194,5 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22-3,27 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, s a).



## Ejemplo 143

8-Fluoro-5-((1-[2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,69 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, s a).

## Ejemplo 144

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(quinoxalin-6-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-1,94 (4H, m), 2,13 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,47 (2H, m), 3,79-3,81 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, s a), 7,57 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 2,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo 145

- 15 Clorhidrato de 7-amino-5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 20 Se agitó una disolución de 7-amino-8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (310 mg), 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (764 mg) e hidróxido sódico (63,2 mg) en N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (4 mL) a 70 °C-80 °C durante 30 min. Después de que se dejara enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla, y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. El sólido obtenido se disolvió en etanol/ácido clorhídrico 6 N. Se trató la disolución con carbón vegetal activado, se separaron los materiales insolubles por filtración, y el disolvente en el filtrado se separó por destilación. El residuo se lavó con etanol y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (120 mg).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,39 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,99-3,16 (4H, m), 3,67 (2H, s), 4,16-4,22 (4H, s a), 6,19 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,06-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 9,84 (1H, s).

## Ejemplo 146

5-[[1-(1-Benzofuran-5-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 30 (Acetato de etilo/diclorometano) p.f. 215,7-216,0 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,08 (2H, m), 3,37-3,39 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,69 (1H, s a), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,01 (1H, s a).

- 35 Ejemplo 147

5-((1-[4-(Difluorometoxi)-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/diclorometano) p.f. 201,6-202,0 °C

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 73,8 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,86-6,90 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, s a).

## Ejemplo 148

5-[[1-(4-(4-Clorobencil)oxi)-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una suspensión de 8-fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (182 mg), carbonato de potasio (124 mg) y bromuro de 4-clorobencilo (120 mg) en N,N-dimetilformamida (2,7 mL) a temperatura ambiente durante 3 h, luego a 60 °C durante 1,5 h. A la

disolución de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, se recogió el precipitado sobre un filtro, y el sólido obtenido recristalizó en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó proporcionando el compuesto del título (126 mg).

(Acetato de etilo) p.f. 200,0-200,1 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,69 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,33-7,37 (4H, m), 7,49 (1H, s a).

Ejemplo 149

- 10 8-Cloro-5-[[4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 175,6-176,1 °C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00-3,04 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,44-3,48 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,60-6,66 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, s a).

Ejemplo 150

8-Fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[[4-fluorobencil]oxi]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 148.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,10 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,67-6,70 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,07 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, dd, J = 8,5 Hz, 5,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 151

8-Cloro-5-[[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 193,0-194,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,66-1,72 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 3,78-3,90 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,85 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43-8,46 (1H, m), 9,36 (1H, s).

- 30 Ejemplo 152

8-Fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 148.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 199,9-200,5 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, s a).

Ejemplo 153

- 40 8-Cloro-5-[[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo) p.f. 174,4-175,8 °C

- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,67 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22-3,31 (2H, m), 3,73-3,82 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,82 (1H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,35 (1H, s).

## Ejemplo 154

8-Fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 148.

5 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 207,4-210,3 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,67-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, s a), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz).

10 Ejemplo 155

5-[[1-(4-[[2,4-Diclorobencil]oxi]-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 148.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 175,9-177,1 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68-6,70 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

## Ejemplo 156

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(quinolin-6-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-1,99 (4H, m), 2,05 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,31-3,36 (2H, m), 3,67-3,69 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 4,5 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,97-8,00 (2H, m), 8,71-8,72 (1H, m).

## Ejemplo 157

25 5-[[1-(2,4-Difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 201,7-201,9 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,79-6,84 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,57 (1H, s a).

## Ejemplo 158

8-Cloro-5-[[1-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 200,0-200,3 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,03 (2H, m), 3,06-3,08 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,73 (1H, s a), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98-7,00 (1H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,36 (1H, s a).

## Ejemplo 159

5-[[1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo) p.f. 172,5-172,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,71 (2H, m), 1,80-1,99 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,34 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,80-3,87 (2H, m), 4,00 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 160

- 5 5-({1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,68 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,30-4,38 (2H, m), 4,68-4,80 (2H, m), 4,74 (1H, s a), 6,58 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 12,5 Hz), 10,02 (1H, s a).

- 10 Ejemplo 161

8-Cloro-5-({1-[4-cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 223,0-223,3 °C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,30-4,38 (2H, m), 4,68-4,80 (2H, m), 4,76 (1H, s a), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 12,0 Hz), 9,36 (1H, s a).

Ejemplo 162

5-{{1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-8-fluoro-7-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,72 (2H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 2,19 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,20 (4H, m), 3,76 (2H, s), 4,66 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,06-7,18 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 9,89 (1H, s).

Ejemplo 163

5-{{1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi}-7-etoxi-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,61-1,73 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 2,98-3,20 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,67 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,06-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 9,93 (1H, s).

Ejemplo 164

- 30 5-({1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 216,7-217,0 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 165

5-[[{1-[4-Cloro-5-[(4-clorobencil)oxi]-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 40 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 205,1-205,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,84 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

## Ejemplo 166

8-Cloro-5-([1-[4-cloro-2-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 173,3-173,5 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

## Ejemplo 167

- 10 5-([1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 200,6-201,0 °C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,15 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,34-4,39 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,55 (1H, s a).

## Ejemplo 168

7-Cloro-5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,90 (4H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,98-3,20 (4H, m), 3,82 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,05-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 10,19 (1H, s).

## Ejemplo 169

5-([1-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,23-3,31 (2H, m), 3,34 (2H, s), 3,73-3,81 (4H, m), 4,80 (1H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,5 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,76-7,81 (1H, m), 8,05-8,08 (1H, m), 10,01 (1H, s a).

## Ejemplo 170

5-([1-(3,5-Dicloro-1-oxidopiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 A una disolución de 5-([1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (403 mg) en cloroformo (30 mL) se añadió ácido m-cloroperoxisbenzoico (75 %) (660 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la disolución se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Recristalizó el residuo en diclorometano/metanol, se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (120 mg).

- 35 p.f. 141,0-141,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,70-1,79 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,05-3,20 (3H, m), 3,74 (2H, s), 4,82 (2H, s), 6,50-6,63 (1H, m), 6,92-7,01 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,22 (1H, s), 10,01 (1H, s).

## Ejemplo 171

5-([1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 170,6-170,8 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,13-4,14 (2H, m),

6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 172

5-[(1-{4-Cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-fluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 162,9-164,1 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,37 (6H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,51 (1H, s a).

Ejemplo 173

5-[(1-(4-Cloro-2-fluoro-5-propoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

15 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 200,7-201,4 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,81-1,89 (4H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,56 (1H, s a).

20 Ejemplo 174

5-[(1-{4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi) etoxi]fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 159,2-160,0 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,30-4,36 (4H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90-6,95 (3H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 175

8-Cloro-5-[(1-{4-cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 143,5-145,1 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,98 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,13-4,15 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

35 Ejemplo 176

8-Fluoro-5-[(1-{2-fluoro-4-[2-(4-fluorofenoxi) etoxi]fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una suspensión de 8-fluoro-5-[(1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (185 mg), carbonato de potasio (126 mg), 1-(2-bromoetoxi)-4-fluorobenceno (110 mg) y yoduro de sodio (75 mg) en N,N-dimetilformamida (1,9 mL) a temperatura ambiente durante 3 h, luego a 60 °C durante 10 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo/metanol, se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), y el producto obtenido recristalizó en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (99 mg).

45 p.f. 199,3-199,5 °C

## ES 2 743 788 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,26 (4H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,67-6,69 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,88-6,90 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96-7,00 (3H, m), 7,49 (1H, s a).

### 5 Ejemplo 177

5-[[1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,64-1,69 (2H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,75 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 7,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,9 Hz), 10,24 (1H, s).

### Ejemplo 178

5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz), 7,25 (2H, dd, J = 15 Hz, 5,4 Hz), 10,24 (1H, s).

### Ejemplo 179

5-[[1-(4-Cloro-2-fluoro-5-propilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

20 (Acetato de etilo) p.f. 196,5-196,6 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,66 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,61-2,67 (4H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,50 (1H, s a).

### Ejemplo 180

25 5-([1-[4-Cloro-2-fluoro-5-(propan-2-il)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol/diclorometano) p.f. 225,3-225,7 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,16 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,33 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,55 (1H, s a).

### Ejemplo 181

5-([1-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 172,6-172,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,07 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 73,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,72 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, s a).

### Ejemplo 182

40 5-[[1-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,22 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,10 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

## Ejemplo 183

8-Cloro-5-[[1-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 195,0-195,2 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, s a), 2,22 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

## Ejemplo 184

8-Cloro-5-[[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 143,6-143,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,07 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 73,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,66-6,72 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

- 15 Ejemplo 185

5-[[1-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 232,4-232,5 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,54 (1H, s a).

## Ejemplo 186

5-[[1-(5,6-Dimetilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 25 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 197,9-199,6 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,52-1,60 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,38 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,92-4,00 (2H, m), 4,70 (1H, s), 6,51-6,57 (2H, m), 6,96 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,99 (1H, s).

## Ejemplo 187

- 30 8-Cloro-5-[[1-(5,6-dimetilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 169,6-171,0 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,53-1,60 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,16 (2H, m), 3,76 (2H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 4,73 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,34 (1H, s).

## Ejemplo 188

8-Cloro-5-[[1-(3-cloro-5-etoxipiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 169,0-170,4 °C

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,68 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,13 (2H, m), 3,23-3,37 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,34 (1H, s).



## Ejemplo 189

5-[[1-(4-Cloro-5-etil-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/diclorometano) p.f. 201,3-202,4 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,64-2,71 (4H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,56 (1H, s a).

## Ejemplo 190

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 228,7-228,9 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (3H, s), 4,76 (1H, s a), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 12,0 Hz), 9,36 (1H, s a).

- 15 Ejemplo 191

5-[[1-(3-Cloro-5-etoxipiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 187,9-190,2 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,68 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,14 (2H, m), 3,25-3,33 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,67 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, s).

## Ejemplo 192

5-[[1-(5-Bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

- 25 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 197,4-203,9 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,66-1,73 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,02 (1H, s).

## Ejemplo 193

- 30 5-[[1-(5-Bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 231,2-233,5 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,74 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,79 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,37 (1H, s).

## Ejemplo 194

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,74 (2H, m), 1,75-1,92 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,96-3,20 (4H, m), 3,81 (2H, s), 4,74 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,1 Hz), 7,05-7,19 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,1 Hz), 10,11 (1H, s).

## Ejemplo 195

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,61-1,89 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,96-3,20 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,78 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,04-7,20 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,3 Hz), 9,68 (1H, s a).

5 Ejemplo 196

5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,58-1,87 (4H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,92-3,03 (2H, m), 3,28-3,46 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,4 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,4 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 10,11 (1H, s a).

Ejemplo 197

8-Cloro-5-[[4-hidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

15 (Acetato de etilo) p.f. 213,4-213,5 °C RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 198

5-[[1-(5-Cloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

20 (Acetato de etilo) p.f. 192,0-192,3 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,55-1,62 (2H, m), 1,65-1,74 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17-3,27 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,00-4,07 (2H, m), 4,80 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 3,0 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 199

25 8-Cloro-5-[[1-[2-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 160,7-160,9 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,46 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 200

5-[[1-(5-Cloro-1-oxidopiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 A una disolución de 5-[[1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (183 mg) en cloroformo (33 mL) se añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (75 %) (156 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A la disolución de reacción se añadió carbonato sódico disolución acuosa para extraer el producto. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación, el residuo recristalizó en acetato de etilo, y se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (55 mg).

p.f. 189,0-189,5 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,56-1,67 (2H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,73-2,84 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,84 (2H, s), 4,20-4,30 (2H, m), 5,01 (1H, s), 6,56-6,66 (1H, m), 6,97-7,06 (1H, m), 8,16-8,25 (1H, m), 8,51-8,59 (1H, m), 8,61 (1H, s), 10,04 (1H, s).

Ejemplo 201

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,85 (4H, m), 2,42-2,54 (2H, m), 2,82-3,04 (4H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 9,67 (1H, s a).

Ejemplo 202

5 8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 226,6-226,7 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 203

5-([1-[2-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 207,4-207,6 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,46 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 204

8-Cloro-5-[[1-(5-etoxi-2,4-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 182,1-182,4 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, q, 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 11,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, s a).

25 Ejemplo 205

8-Cloro-5-[[1-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 191,4-191,7 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,19-3,22 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, t, J = 11,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, s a).

Ejemplo 206

5-[[1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,72 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,96-3,11 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,54 (1H, s).

Ejemplo 207

5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,01-3,20 (4H, m), 3,77 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 9,53 (1H, s).

Ejemplo 208

5 5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,72 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,90-2,98 (2H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,69 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,54 (1H, s).

10 Ejemplo 209

5-([1-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,65 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,22 (1H, s), 10,27 (1H, s).

15 Ejemplo 210

5-[[1-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,59-1,64 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 2,44-2,48 (2H, m), 2,79-2,91 (4H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,98 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,66 (1H, s), 6,65 (2H, d, J = 11,4 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 10,28 (1H, s).

Ejemplo 211

8-Cloro-5-[[1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 2,97-3,12 (2H, m), 3,13-3,27 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,2 Hz), 9,66 (1H, s a).

Ejemplo 212

8-Cloro-5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,63-1,90 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 2,96-3,18 (4H, m), 3,86 (2H, s), 4,79 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 13,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,66 (1H, s a).

Ejemplo 213

5-[[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,90 (4H, m), 2,41-2,58 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 2,97-3,21 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,99-7,10 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,35-7,46 (1H, m), 9,65 (1H, s a).

Ejemplo 214

8-Cloro-7-fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,58-1,84 (4H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,82-2,98 (4H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,03-7,20 (2H, m), 9,66 (1H, s a).

Ejemplo 215

7,8-Difluoro-5-([1-[2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,69 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 2,96-3,02 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,66-4,76 (3H, m), 6,72-6,84 (2H, m), 6,94-7,19 (2H, m), 10,28 (1H, s).

5 Ejemplo 216

5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-7,8-difluoro-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 A una disolución de 5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (135 mg) en N,N-dimetilformamida-tetrahidrofurano (1:1) (2 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite) (15 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se añadió yoduro de metilo (0,024 mL) a la mezcla, que entonces se agitó a temperatura ambiente. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; hexano/ acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (44 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d4) δ ppm: 1,76-1,81 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,04-3,12 (2H, m), 3,17-3,22 (3H, m), 3,39 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,77 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 6,3 Hz), 7,01-7,11 (3H, m).

Ejemplo 217

8-Cloro-5-([1-[2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 148,6-148,7 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,66-6,69 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 218

5-([1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 223,1-223,2 °C RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,67 (2H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,04 (2H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,76 (1H, s a), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 9,35 (1H, s a).

30 Ejemplo 219

5-([1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 217,7-217,9 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 220

5-([1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

40 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 195,3-195,4 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,00 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 221

5-[[1-(4-Cloro-2-fluoro-5-[2-(4-fluorofenoxi) etil]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 156,0-156,1 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,15 (4H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,11-4,14 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,81-6,83 (2H, m), 6,91-6,97 (4H, m), 7,08 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,52 (1H, s a).

Ejemplo 222

5-[[1-(5-Etil-2,4-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 186,7-186,8 °C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,61 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 223

5-[[1-(2,4-Difluoro-5-propilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 184,7-184,8 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, s a), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 224

- 25 8-Cloro-5-[[1-(2,4-difluoro-5-propilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 156,9-157,0 °C

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,54-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, s a), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 225

8-Cloro-5-[[1-(5-etil-2,4-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 35 (Acetato de etilo) p.f. 178,8-178,9 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,61 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

- 40 Ejemplo 226

8-Cloro-5-[[1-[4-(etilsulfanil)-2,6-difluorofenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 157,4-157,5 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 227

- 5 8-Fluoro-5-([1-(2-fluoro-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 148.

(Acetato de etilo) p.f. 194,9-195,1 °C

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68-6,71 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 8,86 (1H, s a).

Ejemplo 228

5-([1-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 189,8-189,9 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,42-3,47 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,46-6,52 (3H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, s a).

- 20 Ejemplo 229

8-Cloro-5-([1-[2,6-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 178,6-178,7 °C

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,42-3,47 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,46-6,52 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 230

8-Cloro-5-([1-[4-cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietil)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,99 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 231

- 35 8-Cloro-7-fluoro-5-([4-hidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 249,4-250,5 °C (descomp)

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,70 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,08 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,83 (1H, s a), 6,84 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 10,5 Hz), 9,67 (1H, s a).

Ejemplo 232

7,8-Difluoro-5-([4-hidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

## ES 2 743 788 T3

Polvo blanco (Ácido acético/agua) (5: 2) p.f. 258,9-259,0 °C (descomp)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,07 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,81 (1H, s a), 6,74 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 11,0 Hz), 10,30 (1H, s a).

### 5 Ejemplo 233

5-{ [1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-cloro-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 200,5-200,8 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,94 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,76 (1H, s a).

### Ejemplo 234

5-[[1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

15 (Acetato de etilo/metanol) p.f. 233,1-233,2 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 1,96 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,81 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,5 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,58 (1H, s a).

### Ejemplo 235

20 5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,64-1,72 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,04 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,98-3,06 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,56 (1H, s).

### 25 Ejemplo 236

5-[[1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,74 (2H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 2,04 (3H, d, J = 2,9 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,04-3,08 (2H, m), 3,17-3,23 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,71 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,2 Hz), 9,56 (1H, s).

### Ejemplo 237

5-({1-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,96 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,02 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,0 Hz), 6,47-6,52 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

### Ejemplo 238

8-Cloro-5-({1-[2,6-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metoxi)-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,80-1,82 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,96 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00-3,02 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,47-6,52 (2H, m), 7,77 (1H, s a).



## Ejemplo 239

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-etil-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,66 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,37-2,43 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01-3,06 (2H, m), 3,11-3,13 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,71 (12H, s), 6,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,58 (1H, s).

## Ejemplo 240

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-7-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 A una mezcla de 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (350 mg) y anisol (0,12 mL) se añadió ácido trifluoroacético (10 mL), se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 30 min, y se concentró la disolución de reacción. Al residuo se añadió agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El producto se cristalizó en metanol, el cristal obtenido se recogió sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (160 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,58-1,70 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,6910 (12H, s a), 9,89 (1H, s).

## Ejemplo 241

8-Bromo-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 A una suspensión de 5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (400 mg) en ácido acético (10 mL) se añadió bromo (0,049 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 40 min. Se separó el disolvente por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano), y se lavó con acetonitrilo proporcionando el compuesto del título (237 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,83 (4H, m), 2,42-2,56 (2H, m), 2,83-3,03 (4H, m), 3,27-3,42 (2H, m), 3,84 (2H, m), 4,76 (1H, s a), 6,84 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,20-7,32 (2H, m), 9,24 (1H, s a).

## Ejemplo 242

5-[[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-yodo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 A una suspensión de 5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g) en ácido acético (25 mL) se añadió N-yodosuccinimida (0,536 g), y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 h. Se separó el disolvente por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico/diclorometano), y se lavó con acetonitrilo proporcionando el compuesto del título (382 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,59-1,83 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,83-3,03 (4H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,20-7,32 (2H, m), 8,58 (1H, s a).

## Ejemplo 243

5-[[1-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 198,4-198,5 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,86-1,93 (4H, m), 2,03 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,13-3,19 (2H, m), 3,34-3,37 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,54 (1H, s a).

## Ejemplo 244

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Se agitó una suspensión de 5-(benciloxi)-7-fluoro-8-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (290 mg), carbonato de potasio (300 mg) y 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono (300 mg) en 2-propanol (9 mL) a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de separarse los materiales insolubles por filtración, se separó el disolvente por destilación. A un residuo se añadieron 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-

5 oxa-6-azaespiro[2.5]octano (377 mg), hidróxido sódico (156 mg) y N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (10 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 7 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; hexano/acetato de etilo -> acetato de etilo) dando 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (110 mg). Se disolvió el producto obtenido en ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 min y se concentró la disolución de reacción. Se añadió agua al residuo, se recogió el precipitado sobre un filtro y se lavó con etanol proporcionando el compuesto del título (80 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,62-1,7568 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,97-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,11 (2H, s).

#### Ejemplo 245

8-Fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)]piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Se agitó una disolución de 8-fluoro-5-[[4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,25 g), 2-cloro-1-metil-1H-bencimidazol (0,156 g) y trietilamina (0,355 mL) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (0,3 mL) a 95 °C durante 48 h. A la disolución de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. Se purificó el sólido obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano/metanol) y recristalizó en etanol/agua. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (0,14 g).

20 (Etanol/agua) p.f. 229-230 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,72 (2H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,24-3,36 (2H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 10,02 (1H, s).

#### Ejemplo 246

25 5-[[1-(1,3-Benzoxazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Se agitó una disolución de 8-fluoro-5-[[4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,25 g), 2-clorobenzoxazol (0,107 mL) y carbonato de potasio (0,141 g) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente durante 24 h. A la disolución se añadieron agua y acetato de etilo, y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), y recristalizó en etanol/agua. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó a presión reducida (100 °C) proporcionando el compuesto del título (0,22 g).

(Etanol/agua) p.f. 207-208 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,66-1,73 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,41-3,50 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,97-4,04 (2H, m), 4,93 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, dt, J = 1,1 Hz, 7,7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,01 (1H, s).

#### Ejemplo 247

5-[[1-(6-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 246.

(Ácido acético/agua) p.f. 249-250 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,74 (2H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,41-3,51 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,95-4,04 (2H, m), 4,94 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,01 (1H, s).

#### Ejemplo 248

5-[[1-(2-Bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,63 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,82-1,88 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,88-2,95 (4H, m), 3,38 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,77 (2H, s), 4,71 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 11,1 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,4 Hz), 7,61 (1H, m), 10,02 (1H, s).

#### Ejemplo 249

5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(2-Propanol) p.f. 202,6-204,8 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,75 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-2,90 (2H, m), 2,93-3,05 (1H, m), 3,07-3,16 (1H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,84 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, s a), 4,92 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,00 (1H, s a).

Ejemplo 250

5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(2,4-Diclorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 A una mezcla de 5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (40 mg) y anisol (0,05 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL), se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h, y se concentró la disolución de reacción. Se disolvió el residuo en metanol, se neutralizó con hidróxido sódico acuoso, se separó el metanol por destilación y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo -> diclorometano/metanol), y el producto obtenido se lavó con diclorometano/hexano proporcionando el compuesto del título (14 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,79 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 2,86-2,95 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,77-3,85 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,52 (1H, s a), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 251

5-[[[(3R,4R)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,73 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-2,87 (2H, m), 2,97 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 2,3 Hz, 12,6 Hz), 3,55-3,62 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 252

5-[[[(3S,4S)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,73 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-2,87 (2H, m), 2,97 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 2,3 Hz, 12,6 Hz), 3,55-3,62 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,02 (1H, s).

35 Ejemplo 253

5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 250.

(2-Propanol) p.f. 191,9-193,5 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,74-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, s a), 4,90-4,95 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 254

45 2-[(3R,4R)-4-[[[(8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-5-yodopiridin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-2,01 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,74 (1H, s), 2,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,91-3,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,2 Hz), 3,43-3,49 (1H, m), 3,96-4,02 (3H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz).

## Ejemplo 255

- 5 2-[(3S,4S)-4-[(8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-5-yodopiridin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-2,01 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,74 (1H, s), 2,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,91-3,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,2 Hz), 3,43-3,49 (1H, m), 3,96-4,02 (3H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz).

## Ejemplo 256

5-[(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 A una disolución de 5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (285 mg) en acetona-agua (3: 1) (3 mL) se añadieron disolución acuosa de 4 % de tetraóxido de osmio (428 mg) y disolución acuosa de N-óxido de N-metilmorfolina 4,8 M (NMO) (0,28 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. A la disolución de reacción se añadió tetrahidrofurano (THF) (2 mL), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 h. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y recristalizó en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (157 mg).

(Acetato de etilo) p.f. 199-201 °C

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,91 (1H, dt, J = 4,3 Hz, 13,0 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,84-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,30-3,35 (1H, m), 3,68 (1H, d, 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 257

8-Cloro-5-[(3S\*,4S\*)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 A una disolución de 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (415 mg) en tetrahidrofurano (8 mL)/agua (2 mL) se añadieron Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (contenido: 7 %) (172 mg) y disolución acuosa de N-óxido de N-metilmorfolina 4,8 M (NMO) (0,394 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h, luego a 50 °C durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 min, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y recristalizó en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (145 mg).

p.f. 195-198 °C

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,90 (1H, dt, J = 4,5 Hz, 13,0 Hz), 2,47-2,51 (2H, m), 2,87-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,29-3,35 (1H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,27-7,30 (2H, m), 9,38 (1H, s).

## Ejemplo 258

5-[(3S\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo) p.f. 215-217 °C

- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 12,9 Hz), 1,87 (1H, dt, J = 4,7 Hz, 12,9 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,80-2,90 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 4,7 Hz), 3,20 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,30-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,56 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,2 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 10,31 (1H, s).

## Ejemplo 259

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución de 5-[[[(3R,4R)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g), anisol (0,1 mL) en ácido trifluoroacético (10 mL) a 60 °C durante 4 h, se añadió metanol (10 mL) a la misma, y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Se concentró la disolución de reacción, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano -> diclorometano/acetato de etilo), y recristalizó en etanol. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (417 mg, > 99 % de ee).

(Etanol) p.f. 184-185 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,56 (1H, s a), 4,90-4,96 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 12,8 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 260

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Se agitó una disolución de bis(dihidroquinidinil)ftalazina ((DHQD)<sub>2</sub>PHAL) (44,2 mg) y osmato (VI) de potasio dihidratado (5,23 mg) en acetona-agua (2: 1) (24 mL) a temperatura ambiente durante 15 min, se añadieron disolución acuosa de N-óxido de N-metilmorfolina 4,8 M (0,296 mL) y 5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (400 mg) a la misma con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de sulfito de sodio, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), y el residuo recristalizó en ácido acético/agua. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó a presión reducida (60 °C) proporcionando el compuesto del título (210 mg, > 99 % de ee).

p.f. 193-195 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,91 (1H, dt, J = 4,7 Hz, 13,1 Hz), 2,45-2,51 (2H, m), 2,86-2,91 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 5,9 Hz), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,34 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 261

30 5-[[[(3S,4S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título mediante procedimientos análogos al Ejemplo 260, con (DHQ)<sub>2</sub>PHAL en lugar de (DHQD)<sub>2</sub>PHAL.

(Ácido acético) p.f. 190-193 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,90 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 13,1 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,84-2,91 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,8 Hz), 3,21 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,30-3,34 (1H, m), 3,67 (1H, d, 8,8 Hz), 3,72-3,74 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 262

40 5-[[[(3R\*,4R\*)-3,4-Dihidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

45 (Etanol) p.f. 197,4-197,5 °C RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,96-2,04 (2H, m), 2,53 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,65 (1H, s a), 2,91 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,99-3,10 (4H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,03-4,07 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 263

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

(Ácido acético) p.f. 197-199 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,90 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 13,0 Hz), 2,47-2,52 (2H, m), 2,88-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,31-3,35 (1H, m), 3,70-3,76 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,58 (1H, s), 4,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 9,38 (1H, s).

Ejemplo 264

- 5 5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

(Ácido acético/agua) p.f. 199-201 °C

- 10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,87 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 12,8 Hz), 2,46-2,51 (2H, m), 2,82-2,90 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 5,0 Hz), 3,20 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,29-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,1 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 10,31 (1H, s).

Ejemplo 265

5-[[[(3S,4S)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,77 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s a), 4,88-4,95 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 12,8 Hz, 2,4 Hz), 10,00 (1H, s a).

Ejemplo 266

- 20 5-[[[(3S\*,4S\*)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,95 (1H, dt, J = 5,2 Hz, 13,1 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,92 (3H, m), 2,97 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,09-3,19 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,79 (1H, s a), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s a), 4,94 (1H, s a), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 267

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 Se agitó una disolución de bis(dihidroquinidinil)ftalazina ((DHQD)<sub>2</sub>PHAL) (30,3 mg), osmato (VI) de potasio dihidratado (5,74 mg) y metanosulfonamida (111 mg) en acetona-agua (1:1) (10 mL) a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió disolución acuosa de N-óxido de N-metilmorfolina 4,8 M (43,4 mg) y 5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (350 mg) a la misma con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 días. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de sulfito de sodio, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se filtró el extracto obtenido con gel de sílice, y se concentró el filtrado. Al residuo se añadieron ácido acético y agua, se separó el precipitado por filtración, se añadió agua al filtrado y se recogió el precipitado sobre un filtro. El precipitado resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (35 mg, 97 % de ee).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,95 (1H, dt, J = 4,4 Hz, 13,1 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-3,00 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 4,5 Hz), 3,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,77-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 268

- 45 5-[[[(3R,4R)-3,4-Dihidroxi-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,98-2,01 (2H, m), 2,53-2,54 (1H, m), 2,63-2,66 (3H, m), 2,89-3,29 (5H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,03-4,08 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 9,1 Hz), 6,82 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,55 (1H, s a).

## Ejemplo 269

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Ácido acético/agua) p.f. 190-192 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,94 (1H, dt, J = 4,9 Hz, 13,1 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,81-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 4,9 Hz), 3,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,78-3,80 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,60 (1H, s), 4,96 (1H, s a), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 9,37 (1H, s).

## Ejemplo 270

- 10 5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Ácido acético/agua) p.f. 214-216 °C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J = 12,9 Hz), 1,91 (1H, dt, J = 4,4 Hz, 12,9 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 4,5 Hz), 3,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,74-3,79 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,2 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,31 (1H, s).

## Ejemplo 271

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

- 20 (Ácido acético/agua) p.f. 183-184 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,2 Hz), 1,94 (1H, dt, J = 4,6 Hz, 13,2 Hz), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 4,4 Hz), 3,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,78 (1H, s a), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,60 (1H, s a), 4,96 (1H, s a), 6,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,5 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 9,37 (1H, s).

- 25 Ejemplo 272

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8 -difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,78-2,89 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,09-3,11 (1H, m), 3,16-3,19 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,75-3,79 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s a), 4,95 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,5 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,28-7,30 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,5 Hz), 10,31 (1H, s a).

## Ejemplo 273

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,50 (2H,m), 2,81 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,85-2,96 (4H, m), 3,04 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,8 Hz), 3,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79--3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,54 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,26 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 9,37 (1H, s).

## Ejemplo 274

- 40 8-Cloro-5-[[[(3S,4S)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,50 (2H,m), 2,81 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,85-2,96 (4H, m), 3,04 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,8 Hz), 3,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79--3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,54 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,26 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 9,37 (1H, s).

## Ejemplo 275

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 175,7-177,0 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,96-2,07 (2H, m), 2,61-2,64 (3H, m), 2,70 (1H, s), 2,93-3,07 (5H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,94-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,9 Hz), 7,79 (1H, s a).

## Ejemplo 276

8-Cloro-5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,96-2,07 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,61-2,64 (3H,m), 2,93-3,07 (5H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,94-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,9 Hz), 7,76 (1H, s a).

## Ejemplo 277

- 15 8-Cloro-5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo) p.f. 201-204 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,83-1,91 (1H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,80-2,96 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,29-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 3,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,90 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 9,70 (1H, s).

## Ejemplo 278

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

(Ácido acético/agua) p.f. 192-194 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,83-1,91 (1H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 2,81-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,36 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 3,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,60 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 9,69 (1H, s).

- 30 Ejemplo 279

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol) p.f. 199,0-199,7 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,71-1,74 (1H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,92 (3H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,13-3,16 (1H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 10,02 (1H, s).

## Ejemplo 280

5-[[[(3R,4R)-1-(2,4-Diclorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,79-3,11 (6H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,92 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,03 (1H, s).



## Ejemplo 281

5-[[[(3R,4R)-1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-3,05 (5H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,56 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 282

5-[[[(3R,4R)-1-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 216,0-216,3 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,75 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-3,09 (6H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,03 (1H, s).

15 Ejemplo 283

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Etoxi-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,70-1,72 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-3,05 (6H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,77-3,81 (1H, m), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,47 (1H, s), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 2,8 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 10,02 (1H, s).

## Ejemplo 284

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 3,9 Hz), 3,75-3,78 (2H, m), 4,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,60 (1H, s a), 4,95 (1H, s a), 6,80 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 1,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 9,66 (1H, s).

## Ejemplo 285

30 5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo) p.f. 194 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 4,5 Hz), 3,74-3,78 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,60 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 9,66 (1H, s).

## Ejemplo 286

5-[[[(3R,4R)-1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8 -difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Ácido acético/agua) p.f. 192,2-193,2 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,78-3,05 (6H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,2 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 287

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,78-3,05 (6H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,2 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 288

5-[[[(3R,4R)-1-(3-Bromo-6-cloroquinolin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,89-1,96 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,93 (1H, s a), 2,94-3,06 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,78-4,00 (2H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,55 (1H, s a), 7,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,21 (1H, s).

## Ejemplo 289

- 15 5-[[[(3R,4R)-1-(6-Cloroquinolin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83-1,91 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,81 (1H, s a), 2,85-2,91 (2H, m), 3,07 (1H, s a), 3,34 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 10,0 Hz), 3,39-3,47 (1H, m), 3,93-4,00 (3H, m), 4,21-4,28 (1H, m), 4,44-4,51 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 9,2 Hz).

## Ejemplo 290

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 184,1-185,1 °C

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,75-1,77 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,12 (6H, m), 3,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,55 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,35 (1H, s).

## Ejemplo 291

- 30 8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Ácido acético/agua) p.f. 237,7-238,6 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,09 (6H, m), 3,75 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,55 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 9,36 (1H, s).

## Ejemplo 292

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 180,2-180,6 °C

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,18 (6H, m), 3,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,26 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,35 (1H, s).

## Ejemplo 293

5-[[[(3R,4R)-1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,79-3,06 (6H, m), 3,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,84 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,49 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 294

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,90-1,96 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,82-3,25 (6H, m), 3,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,80 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,62 (1H, s), 4,98 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 9,37 (1H, s).

Ejemplo 295

15 5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-3,25 (6H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,62 (1H, s), 4,98 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,1 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 10,31 (1H, s).

20 Ejemplo 296

5-Cloro-2-[[[(3R,4R)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,98-2,03 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,73 (1H, s a), 2,79-2,83 (1H, m), 2,96-3,07 (3H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,46-3,52 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,58 (1H, s a).

Ejemplo 297

5-[[[(3R,4R)-1-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,94 (2H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,73 (1H, s a), 2,77-2,80 (1H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,30-3,37 (1H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,95-4,03 (4H, m), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 7,57 (1H, s a), 7,97 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 0,5 Hz).

Ejemplo 298

35 3,5-Difluoro-2-[[[(3R,4R)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,97-2,03 (2H, m), 2,51-2,55 (1H, m), 2,61-2,68 (3H, m), 2,95-3,04 (3H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,97-4,08 (3H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 6,84-6,88 (1H, m), 6,89-6,97 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

40 Ejemplo 299

4-Cloro-5-fluoro-2-[[[(3R,4R)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]benzonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,98-2,12 (2H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 2,69-2,73 (2H, m), 2,94-3,06 (3H, m), 3,18 (1H, dt, J = 11,6 Hz, 3,1 Hz), 3,26-3,32 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 4,09-4,15 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 300

5 5-[[[(3R,4R)-1-(4-Clorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,70 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,70-2,99 (4H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 10,01 (1H, s).

10 Ejemplo 301

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo) p.f. 191-193 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,87-1,94 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,84-2,99 (4H, m), 3,20 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,35 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 302

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

20 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

(Ácido acético/agua) p.f. 197-198 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,87-1,94 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-2,99 (4H, m), 3,20 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,28-3,33 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 303

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 215-218 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,91-1,99 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,75-2,95 (4H, m), 3,20-3,37 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,74-3,79 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,49 (1H, s), 4,82 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26-7,36 (2H, m), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 304

5-[[[(3R,4R)-1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

(Ácido acético/agua) p.f. 188-189 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,90-1,99 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,75-2,95 (4H, m), 3,21-3,37 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,74-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,49 (1H, s), 4,82 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26-7,35 (2H, m), 10,01 (1H, s).

40 Ejemplo 305

5-[[[(3R\*,4R\*)-3,4-Dihidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Ácido acético/agua) p.f. 198-199 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-2,97 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,78 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 10,03 (1H, s).

5 Ejemplo 306

5-[[{(3R,4R)-3,4-Dihidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

(Ácido acético/agua) p.f. 191-192 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-2,97 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,78 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 307

3,5-Dicloro-2-[(3R,4R)-4-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]benzoniitrilo

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,94-2,01 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 2,61-2,69 (3H, m), 2,95-3,13 (3H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,99-4,05 (2H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,56 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 308

20 8-Fluoro-5-([(3R,4R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 161,6-161,9 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82-3,21 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,81 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,31-7,33 (1H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 309

8-Fluoro-5-([(3R,4R)-1-(2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

30 (Etanol) p.f. 177,7-178,0 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,82-3,20 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,52 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,93-7,14 (5H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 310

35 5-([(3R\*,4R\*)-1-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo-diisopropil éter) p.f. 201-202 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,86-1,94 (1H, m), 2,46-2,51 (2H, m), 2,76-2,95 (4H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,47 (1H, s), 4,73-4,81 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,84-6,91 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 311

5-([(3R,4R)-1-[2,6-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

(Ácido acético/agua) p.f. 187 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,86-1,94 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,76-2,93 (4H, m), 3,18-3,32 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,47 (1H, s), 4,73-4,81 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,8 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 312

5-[[{(3R\*,4R\*)-1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,91-1,98 (1H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,86-2,95 (4H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 313

5-[[{(3R,4R)-1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,91-1,99 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82-2,95 (4H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 314

20 5-[[{(3R\*,4R\*)-1-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo-diisopropil éter) p.f. 167-169 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,83-2,93 (4H, m), 3,18-3,35 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 73,5 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 315

5-[[{(3R,4R)-1-[4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

30 (Ácido acético/agua) p.f. 166 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,83-2,93 (4H, m), 3,19-3,35 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 73,5 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 316

35 5-[[{(3R\*,4R\*)-1-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo-diisopropil éter) p.f. 199-202 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,72-2,93 (4H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,69-3,75 (1H, m), 3,97-4,04 (3H, m), 4,45 (1H, s), 4,78 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,64-6,68 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 317

5-[[{(3R,4R)-1-(4-Etoxi-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 260.

## ES 2 743 788 T3

(Ácido acético/agua) p.f. 176-178 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,72-2,93 (4H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,69-3,75 (1H, m), 3,97-4,02 (3H, m), 4,45 (1H, s), 4,78 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,64-6,68 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,01 (1H, s).

### 5 Ejemplo 318

5-[[{(3R,4R)-1-(2-Clorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 161,3-161,4 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,76 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-3,14 (6H, m), 3,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,80-3,85 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,50 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 0,9 Hz), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 319

5-[[{(3R,4R)-1-(2,4-Difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 175,2-176,1 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,74 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,80-3,11 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,97-7,21 (4H, m), 10,03 (1H, s).

### 20 Ejemplo 320

5-[[{(3R,4R)-1-(2,6-Difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,70 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,84-2,99 (4H, m), 3,21-3,25 (1H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,72-3,77 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,99-7,08 (4H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 321

5-[[{(3R,4R)-3,4-Dihidroxi-1-fenilpiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 202,8-203,5 °C

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,72-2,86 (3H, m), 2,92-2,98 (1H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,72-3,77 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,20 (2H, dd, J = 7,3 Hz, 8,7 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 322

35 5-[[{(3R,4R)-3,4-Dihidroxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 196,0-197,1 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,71-3,02 (4H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,75 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,58 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,99-7,03 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 323

5-[[{(3R,4R)-1-[4-(Difluorometoxi)fenil]-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Etanol/agua) p.f. 163,1-164,6 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,75-2,86 (3H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,72-3,77 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,90-7,22 (6H, m), 10,01 (1H, s).

5 Ejemplo 324

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8 -difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Acetato de etilo) p.f. 192,6-193,4 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,77 (1H, m), 1,87-1,95 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77-2,90 (3H, m), 2,93-3,01 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,74-3,80 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 10,31 (1H, s).

Ejemplo 325

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 204,5-204,6 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,70 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80-2,91 (3H, m), 2,95-2,98 (1H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,56 (1H, s a), 4,89 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,0 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 10,31 (1H, s a).

Ejemplo 326

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 203,6-203,7 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,92 (3H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,57 (1H, s a), 4,89 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35-7,41 (2H, m), 9,37 (1H, s a).

Ejemplo 327

30 8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,79-3,18 (6H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,61 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 9,69 (1H, s).

35 Ejemplo 328

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 259.

(Acetato de etilo/etanol) p.f. 185,0-186,4 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,77 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81-2,93 (3H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,74-3,83 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 9,37 (1H, s).

Ejemplo 329



5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 199,0-199,6 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-2,00 (2H, m), 2,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 2,58 (1H, s a), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-2,98 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,94-3,98 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,50 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 330

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 220,5-221,3 °C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,76 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,76-2,90 (3H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,73-3,79 (1H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,59 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,1 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,31 (1H, s).

Ejemplo 331

5-[[[(3R,4R)-1-(1,3-Benzoxazol-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 246.

(Etanol/acetato de etilo) p.f. 190-191 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,76-1,82 (1H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,71-2,86 (2H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,30-3,41 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,80 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,15 (1H, dt, J = 1,1 Hz, 7,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,00 (1H, s).

Ejemplo 332

- 25 5-[[[(3R,4R)-3,4-Dihidroxi-1-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 245.

(Etanol) p.f. 138-147 °C

- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,75 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,79-2,91 (2H, m), 3,11 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,20-3,29 (1H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,92-4,01 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,62 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 333

5-[[[(3R,4R)-1-(6-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 246.

- 35 (Etanol) p.f. 219-220 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,76-1,83 (1H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,73-2,88 (2H, m), 3,24 (1H, t, J = 11,5 Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 3,67-3,77 (2H, m), 3,91-4,00 (2H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,82 (1H, s), 5,19 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,01 (1H, s).

- 40 Ejemplo 334

8-Cloro-5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo) p.f. 195,5-195,6 °C

## ES 2 743 788 T3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,95-2,02 (2H, m), 2,42 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,59 (1H, s), 2,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91-3,02 (3H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 3,99-4,08 (3H, m), 6,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,90-6,94 (1H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo 335

5 5-[[[(3R,4R)-1-(1H-Bencimidazol-2-il)-3,4-dihidroxi piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 245.

(Etanol/agua) p.f. 279-281 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,77 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,31 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,66-2,80 (2H, m), 3,08 (1H, t, J = 11,5 Hz), 3,18-3,27 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,69-3,76 (1H, m), 3,83-3,91 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 4,8 Hz), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,68 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 9,99 (1H, s), 11,46 (1H, s a).

Ejemplo 336

8-Fluoro-5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxi piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

15 (Acetato de etilo) p.f. 182,4-182,5 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,75-2,84 (3H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,53 (1H, s a), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,95-7,06 (5H, m), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo 337

20 8-Fluoro-5-[[[(3R,4R)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxi piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo) p.f. 185,2-185,3 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,75-2,84 (3H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,53 (1H, s a), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,95-7,06 (5H, m), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo 338

8-Bromo-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxi piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,71-1,78 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,94 (3H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,14-3,21 (1H, m), 3,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,60 (1H, s a), 4,94-4,98 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,95 (1H, s a).

Ejemplo 339

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxi piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

(Acetato de etilo) p.f. 195-198 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,85-2,99 (4H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,56 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,41 (2H, m), 9,36 (1H, s).

40 Ejemplo 340

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(2-Bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-3,4-dihidroxi piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una disolución de 5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-hidroxi piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,16 g) en tetrahidrofurano (THF) (3,2 mL) se añadió disolución

1,0 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) - tetrahidrofurano (THF) (0,304 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El cristal obtenido se lavó con acetona, se recogió el cristal sobre un filtro, y se secó a presión reducida (60 °C) proporcionando el compuesto del título (0,11 g).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,73-1,80 (1H, m), 1,87-2,06 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,73-2,85 (1H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 3,16-3,28 (1H, m), 3,28-3,40 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,75-3,86 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,4 Hz), 7,59-7,65 (1H, m), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo 341

- 10 8-Bromo-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona  
Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,66-1,74 (1H, m), 1,85-1,94 (1H, m), 2,49 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-2,95 (4H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,58 (1H, s a), 4,88-4,92 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,95 (1H, s a).

- 15 Ejemplo 342

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 257.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,66-1,77 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,74-2,94 (3H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,74-3,86 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 7,1 Hz), 10,02 (1H, s a).

Ejemplo 343

5-[[[(3R,4R)-1-(5,6-Difluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 245.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,74 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,79-2,90 (2H, m), 3,11 (1H, t, J = 11,4 Hz), 3,19-3,28 (1H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,90-3,97 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,63 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,5 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 7,4 Hz), 10,01 (1H, s).

- 30 Ejemplo 344

5-[[[(3R,4R)-3,4-Dihidroxi-1-[1-(metoximetil)-1H-bencimidazol-2-il]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 245.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,68-1,75 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,79-2,91 (2H, m), 3,13 (1H, t, J = 11,4 Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,89-3,97 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,62 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,33 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 345

8-Fluoro-5-[[[(3R,4R)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 5-[[[(3R,4R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (707 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (13,4 mg), di-terc-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (14,07 mg) e hidróxido potásico (386 mg) en 1,4-dioxano-agua (1:1) (1,5 mL) a 100 °C durante 5 h. A la disolución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El sólido obtenido se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó a vacío (100 °C) proporcionando el compuesto del título (411 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,77-1,80 (1H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,88-2,98 (2H, m), 3,10-3,30 (4H, m), 3,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,98-4,04 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,63-6,64 (1H, m), 6,67-6,70 (1H, m), 7,03 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,27-7,35 (1H, m), 10,04 (1H, s a).

## Ejemplo 346

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 Se agitó una suspensión de 5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,4 g), (3R,4R)-6-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol (0,614 g) y bicarbonato potásico (0,021 mL) en N,N-dimetilformamida:2-propanol (1:4) (3 mL) a 70 °C durante 21 h. A la disolución de reacción se añadieron agua y diisopropil éter, se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro, y el sólido obtenido recristalizó en ácido acético/agua. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó a presión reducida (70 °C) proporcionando el compuesto del título (0,73 g, 98 % de ee).

p.f. 211-212 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77-2,94 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,29-3,44 (1H, m, superpuesto con señal de H<sub>2</sub>O), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,79 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 10,04 (1H, s).

## Ejemplo 347

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 346.

(Ácido acético/agua) p.f. 226-227 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,75-2,90 (3H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 348

5-[[[(3R,4R)-1-(2,6-Difluoro-4-hidroxifenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 345.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,64-1,67 (1H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 2,75-2,79 (1H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,68-3,74 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,43 (1H, s a), 4,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,37-6,44 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 4,5 Hz), 7,02 (1H, t, J = 11,5 Hz), 10,00 (1H, s a), 10,02 (1H, s a).

## Ejemplo 349

30 5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 346.

(Ácido acético/agua) p.f. 233 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77-2,94 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,29-3,44 (1H, m, superpuesto con señal de H<sub>2</sub>O), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,79 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 10,04 (1H, s).

## Ejemplo 350

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 346.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,75-2,90 (3H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 351

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-6,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se calentó una disolución de 6,8-difluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (23 mg), (3R,4R)-6-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-4-ol (31,8 mg) y carbonato de potasio (3,19 mg) en 2-propanol-agua (5: 1) (0,5 mL) hasta reflujo durante 2 h. La disolución de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (38 mg).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,88-1,95 (2H, m), 2,60 (1H, d, J = 6,5 Hz), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81 (1H, s a), 3,01-3,05 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,26 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,33-3,39 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,00-4,04 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 352

5-[[[(3R,4R)-1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 A una suspensión de 5-[[[(3R,4R)-1-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (244 mg) y carbonato de potasio (230 mg) en N,N-dimetilformamida (2,4 mL) se añadió yoduro de metilo (0,313 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 90-100 °C durante 8 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y recristalizó el producto obtenido a partir de las fracciones de mayor polaridad en acetato de etilo/hexano. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (78 mg).

p.f. 167,1-167,3 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,66-1,68 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,72-2,74 (1H, m), 2,80-2,83 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,70-3,74 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,46 (1H, s a), 4,79 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,72 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 10,03 (1H, s a).

Ejemplo 353

- 25 5-[[[(3R,4R)-1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se secaron las fracciones de menor polaridad del Ejemplo 352 a vacío (100 °C) proporcionando el compuesto del título (68 mg).

- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-1,95 (2H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,74 (1H, s a), 2,85-2,99 (3H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,42 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,75 (3H, s), 3,95-3,98 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,07 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,40-6,46 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,0 Hz).

Ejemplo 354

5-[[[(3R,4R)-1-(2,6-Difluoro-4-propoxifenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 148.

- 35 (Acetato de etilo/hexano) p.f. 194,8-195,0 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,66-1,73 (3H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71-2,74 (1H, m), 2,79-2,83 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,70-3,74 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,46 (1H, s a), 4,79 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64-6,70 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 10,03 (1H, s a).

- 40 Ejemplo 355

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Butoxi-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 148.

(Acetato de etilo/hexano) p.f. 185,8-186,2 °C

- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37-1,44 (2H, m), 1,63-1,69 (3H, m), 1,86-1,91 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71-2,74 (1H, m), 2,79-2,82 (1H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,70-3,74 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,46 (1H, s a), 4,79 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,64-6,70 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 10,03 (1H, s a).

Ejemplo 356

5-[[{(3R\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución de (1S\*,6S\*)-6-[[{(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)oxi]metil]-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (392 mg) en ácido trifluoroacético (10 mL) a 60 °C durante 3 h, y se concentró la disolución de reacción. Al residuo se añadieron 2,3,5-tricloropiridina (219 mg), carbonato de potasio (691 mg) y N-metil-2-pirrolidona (NMP) (5 mL), se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 h, se añadió agua a la misma, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo), se lavó con dietil éter y se secó proporcionando el compuesto del título (188 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,45-1,43 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89-2,99 (2H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,60-3,70 (3H, m), 3,80 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,94 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,99 (1H, s a).

Ejemplo 357

5-[[{(3R\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 A una mezcla de 5-[[{(3R\*,4S\*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (360 mg) y anisol (0,117 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL), se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 4 h, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (THF) (5 mL), y se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) (disolución 1 M de tetrahidrofurano (THF)) (1,07 mL) al mismo a 0 °C. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) y se lavó con dietil éter proporcionando el compuesto del título (65 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,52-1,59 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,94 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,01-3,08 (1H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,68 (1H, s a), 3,85 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,96 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,82 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,3 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 358

5-[[{(3R\*,4S\*)-1-(2,4-Diclorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 357.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,73-1,79 (1H, m), 2,07-2,05 (1H, m), 2,44 (1H, s a), 2,65 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,95-3,05 (2H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,30 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,35-3,39 (1H, m), 3,78-3,83 (1H, m), 3,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,21 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,66 (1H, s a).

Ejemplo 359

5-[[{(3R\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 A una disolución de 5-[[{(3R\*,4S\*)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-3-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (68 mg) y anisol (0,026 mL) en diclorometano (0,7 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,8 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 28,5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se lavó con hexano/acetato de etilo y se secó proporcionando el compuesto del título (19 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,82 (1H, s a), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 360

5-[[{(3R,4S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 359.

50 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, d,

## ES 2 743 788 T3

J = 9,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,82 (1H, s a), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 361

5-[[[(3S,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 359.

(Ácido acético/agua) p.f. 206,0-206,1 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,82 (1H, s a), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 9,99 (1H, s a).

Ejemplo 362

5-[[[(3S,4R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 359.

(Ácido acético/agua) p.f. 198,6-198,8 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,57 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02-3,06 (1H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,22-3,24 (1H, m), 3,67-3,70 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,96 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,82 (1H, s a), 4,82 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 363

20 5-[[[(3R,4S)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 194,7-194,8 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,56 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03-3,07 (1H, m), 3,10-3,16 (2H, m), 3,22-3,24 (1H, m), 3,67-3,70 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,96 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,82 (1H, s a), 4,83 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 364

5-[[[(3R,4S)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-illmetoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

30 (Etanol/agua) p.f. 185,8-186,0 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,57 (1H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03-3,07 (1H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,68-3,70 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,99 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,86 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 9,35 (1H, s a).

35 Ejemplo 365

5-[[[(3R\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 357.

(Etanol/agua) p.f. 184-185 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,59 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03-3,15 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,62-3,70 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,85 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 7,2 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 366

5-[[[(3S\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 359.

(Etanol) p.f. 209-210 °C

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,46-1,54 (1H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,90-2,96 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,81 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 367

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 (Ácido acético/agua) p.f. 247,4-247,5 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,79-1,82 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,92-2,94 (1H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,74-3,77 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,66 (1H, s a), 4,91 (1H, s a), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,34 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,5 Hz), 11,74 (1H, s a).

15 Ejemplo 368

8-Cloro-5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]quinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 228,8-229,5 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,80-1,83 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,92-2,94 (1H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,74-3,75 (1H, m), 3,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,70 (1H, s a), 4,93 (1H, s a), 6,60 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 10,0 Hz), 10,92 (1H, s a).

Ejemplo 369

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,83-1,86 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,88 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,00 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,12-3,15 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,73 (1H, s a), 5,02 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,76 (1H, s a).

30 Ejemplo 370

5-[[[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 224,5 °C (descomp)

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,83-1,86 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,88 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,00 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,12-3,15 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,73 (1H, s a), 5,02 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,76 (1H, s a).

Ejemplo 371

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 232 °C

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,77-1,84 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,24 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,45 (1H, m, superpuesto con señal de H<sub>2</sub>O), 3,72-3,79 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,69 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,0 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,4 Hz), 11,76 (1H, s).



## Ejemplo 372

5-([1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución de 5-amino-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,20 g), 6-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (0,432 g) en ácido acético (4 mL) a 60 °C durante 7 h. Se concentró la disolución de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo al residuo, se separaron los materiales insolubles por filtración, y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (55,2 mg).

10 (Etanol) p.f. 193-194 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,71 (1H, s), 1,79-1,94 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,16 (2H, d, J = 2,9 Hz), 3,21-3,30 (2H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 3,72-3,81 (1H, m), 6,33 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

## Ejemplo 373

15 5-([1-(2,4-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 372.

(Acetato de etilo/etanol) p.f. 226-227 °C RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,98-3,07 (2H, m), 3,12-3,21 (4H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 6,35 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,3 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,52 (1H, s a).

## Ejemplo 374

5-([1-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 372.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,67 (1H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,97-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,17 (2H, s a), 3,75 (1H, s a), 6,35 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, s a).

## Ejemplo 375

5-([1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 372.

30 (Ácido acético/acetato de etilo) p.f. 214-215 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,05 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,17 (2H, s a), 3,77 (1H, s a), 6,35 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,3 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 6,92-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 3,0 Hz), 7,51 (1H, s a).

## Ejemplo 376

5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 372.

(Ácido acético/acetato de etilo) p.f. 225-226 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02-3,10 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,19-3,25 (2H, m), 3,78 (1H, s a), 6,34 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,3 Hz), 6,86-6,95 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,53 (1H, s a).

## Ejemplo 377

5-([1-(2,4-Diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)(metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

45 (Etanol) p.f. 156-157 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,52-1,59 (2H, m), 1,68-1,76 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,92-3,00 (2H, m), 3,04-3,14 (6H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 4,8 Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, s a).

Ejemplo 378

5 5-([1-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,75 (4H, s a), 2,43-2,50 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-3,10 (6H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,81-6,92 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,82 (1H, s).

10 Ejemplo 379

5-([1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,60-1,80 (4H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,87-3,22 (6H, m), 4,40-4,60 (1H, m), 4,72 (1H, s a), 6,28 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,9 Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 7,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 7,4 Hz), 9,82 (1H, s).

Ejemplo 380

5-([1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,57-1,77 (4H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,89-3,08 (4H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 4,68 (1H, s a), 6,29 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,1 Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,19-7,35 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Ejemplo 381

5-([1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,62-1,74 (4H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,03 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,25-3,45 (2H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 4,71 (1H, s a), 6,30 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,1 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,38-7,50 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Ejemplo 382

5-([1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,62-1,72 (3H, m), 2,25-2,30 (1H, m), 2,40-2,55 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 4,41-4,52 (1H, m), 4,66 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,1 Hz), 6,82-6,95 (1H, m), 7,20-7,40 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Ejemplo 383

35 8-Fluoro-5-([4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,57 (1H, s a), 1,76-1,82 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,00-3,06 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,33-3,41 (2H, m), 3,78 (1H, s a), 6,34 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,3 Hz), 6,59-6,67 (2H, m), 6,89 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, s a).

40 Ejemplo 384

5-([1-(2-Cloro-4-propilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,55 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,64-1,78 (4H, m), 2,41-2,57 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,90-3,09 (6H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,65 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,4 Hz), 6,81-6,97 (1H, m), 7,04-7,28 (3H, m), 9,82 (1H, s).

Ejemplo 385

5 5-([1-(2-Cloro-4-etilfenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,65-1,78 (4H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 2,90-3,09 (6H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 4,65 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,59 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,05-7,28 (3H, m), 9,83 (1H, s).

10 Ejemplo 386

5-([1-[2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,75 (4H, s a), 2,43-2,50 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-3,10 (6H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 4,2 Hz), 6,85-6,93 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,51 (1H, s), 9,82 (1H, s).

15

Ejemplo 387

8-Fluoro-5-([1-[2-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,21 (6H, d, J = 6 Hz), 1,65-1,75 (4H, s a), 2,43-2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-2,96 (4H, m), 3,01 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,46-4,53 (2H, m), 4,65 (1H, s), 4,69 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 2,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,84 (1H, s).

20

Ejemplo 388

5-([1-(4-Etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,65-1,75 (4H, s a), 2,43-2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-2,96 (4H, m), 3,11 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,47-4,50 (1H, m), 4,69 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 2,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,84 (1H, s).

30 Ejemplo 389

8-Fluoro-5-([1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución de N-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]acetamida (100 mg), 6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (110 mg) y trifosfato de potasio (31,0 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) a 100 °C durante 16 h, se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (1,5 mL) a la misma y se agitó la disolución de reacción a 90 °C durante 3 h (disolución de reacción 1). Por separado, se agitó una disolución de N-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]acetamida (100 mg), 6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (110 mg) y trifosfato de potasio (31,0 mg) en N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (0,8 mL) a 100 °C durante 18 h, se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (1 mL) a la misma y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2 h (disolución de reacción 2). Se combinaron las disoluciones de reacción 1 y 2, a la que se añadió agua, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. Se disolvió el residuo en etanol (2 mL), se añadió una disolución de hidróxido sódico (370 mg) en agua (1,5 mL) a la disolución, y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y se recogió el precipitado sobre un filtro y recristalizó en metanol dando 8-fluoro-5-([1-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. Se añadieron anisol (70 mg) y ácido trifluoroacético (2 mL) al producto, se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h, y se separó el disolvente por destilación. Al residuo se añadió agua, se neutralizó la disolución con hidróxido sódico acuoso diluido, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó el disolvente por destilación. El residuo se lavó con dietil éter, el sólido

35

40

45

obtenido recristalizó en etanol. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (120 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,06 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,61-1,72 (4H, m), 2,41-2,56 (2H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 2,90-3,16 (6H, m), 4,36 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,42-4,53 (1H, m), 4,68 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,4, 4,1 Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08-7,21 (2H, m), 7,23-7,34 (1H, m), 9,78 (1H, s).

#### Ejemplo 390

N-(8-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)-N-[[4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluoro fenil)piperidin-4-il]metil]acetamida

Se agitó una disolución de N-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]acetamida (2,0 g), 6-(2,4,6-trifluorofenil)-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (2,13 g) y trifosfato de potasio (0,62 g) en N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (20 mL) a 90 °C durante 16 h. A la disolución de reacción se añadió hidróxido sódico (0,351 g), y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 3 días. Se separó el disolvente por destilación, se añadió agua al residuo, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando N-[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]-N-[[4-hidroxi-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metil]acetamida (0,22 g). Se hicieron reacciones análogas al Ejemplo 6 con el compuesto obtenido, y recristalizó el producto en metanol. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (131 mg).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,46-1,88 (7H, m), 2,40-2,54 (3H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 2,79-3,01 (2H, m), 3,15-3,42 (3H, m), 3,90 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,14 (1H, s), 6,80-7,15 (4H, m), 9,59 (1H, s a). DMSO a 90 °C.

#### Ejemplo 391

8-Cloro-5-([[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,62-1,80 (4H, m), 2,44-2,54 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,95-3,15 (6H, m), 4,58 (1H, s), 4,70-4,74 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00-7,18 (3H, m), 7,25 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,3 Hz), 8,81 (1H, s a).

#### Ejemplo 392

8-Cloro-5-([[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,65-1,77 (4H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 2,92-3,14 (6H, m), 4,60 (1H, s a), 4,71-4,74 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,82 (1H, s a).

#### Ejemplo 393

8-Cloro-5-([[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,58-1,76 (4H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,23-3,39 (2H, m), 4,63 (1H, m), 4,73-4,78 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19-7,28 (2H, m), 8,95 (1H, s).

#### Ejemplo 394

8-Cloro-5-([[4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metil]amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,73 (4H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,07 (2H, d, =5,7Hz), 3,22-3,48 (2H, m), 4,61 (1H, s), 4,74-4,77 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=9,0Hz), 7,00-7,18 (3H, m), 8,95 (1H, s a).

#### Ejemplo 395

8-Cloro-5-([[1-(4-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,61-1,79 (4H, m), 2,45-2,53 (2H, m), 2,70-2,78 (2H, m), 2,89-2,99 (4H, m), 3,07 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,96 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,59 (1H, s), 4,73-4,77 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,61-6,79 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 8,95 (1H, s a).

Ejemplo 396

- 5 8-Cloro-5-([1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,78 (4H, m), 2,44-2,53 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,93-3,22 (6H, m), 4,70 (1H, s), 4,75-4,82 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 9,02 (1H, s).

Ejemplo 397

- 10 5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,76 (4H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (6H, m), 4,54-4,86 (2H, m), 6,35 (1H, dd, J = 15,8 Hz, 6,5 Hz), 7,07 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,5 Hz), 10,05 (1H, s a).

- 15 Ejemplo 398

5-([1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)amino)-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,79 (4H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92-3,15 (6H, m), 4,67 (1H, s), 4,77 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 13,9 Hz, 6,5 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 10,04 (1H, s).

Ejemplo 399

5-([1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Etanol/acetato de etilo) p.f. 194-195 °C

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,52-1,63 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,82-3,88 (4H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 400

8-Cloro-5-([1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo) p.f. 190-191 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,53-1,63 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,82-3,90 (4H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,73 (1H, s a), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

- 35 Ejemplo 401

Ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-([(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)oxi]-metil)piperidin-4-carboxílico

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

(Ácido acético) p.f. 276-277 °C

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,79 (2H, m), 2,14-2,23 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,08 (2H, m), 3,52-3,61 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,03 (1H, s), 12,72 (1H, s a).

Ejemplo 402

5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-(dimetilamino)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 5 A una disolución de 5-[[4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 g) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (3 mL) se añadieron disolución acuosa de formalina (37 %) (0,5 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,342 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,25 h. A la disolución de reacción se añadió hidróxido sódico acuoso 0,5 N, y se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico: diclorometano/acetato de etilo) y recristalizó en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (0,22 g).

p.f. 202-203 °C

- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,83-1,91 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,44 (6H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,33-3,45 (4H, m), 3,95 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 403

5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-metoxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

(Acetato de etilo) p.f. 181-182 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,82-1,90 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,18-3,26 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,92 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

- 20 Ejemplo 404

5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 25 A una suspensión de 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,4 g) en diclorometano (8 mL) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,335 mL) gota a gota a -70 °C, y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3,5 h. A la disolución de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo la disolución con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo), luego se purificó adicionalmente por HPLC. Recristalizó el producto obtenido en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (0,10 g).

- 30 p.f. 186-187 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-2,15 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,19-3,29 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 4,00 (2H, d, J = 18,1 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,50 (1H, s a), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 405

- 35 5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,72 (1H, t, J = 5,6 Hz), 1,78-1,84 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,36 (4H, m), 3,78 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,96 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,50 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,4 Hz).

- 40 Ejemplo 406

[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxil]metil]piperidin-4-il]carbamato de metilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

(Acetato de etilo) p.f. 183 °C

- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,92-2,02 (2H, m), 2,23-2,32 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09-3,18 (2H, m), 3,57-3,64 (2H, m), 3,64 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,69 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 407

5-[[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-(metilamino)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una disolución de [1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-il]metilcarbamato de metilo (0,2 g) en ácido acético (4 mL) se añadió ácido clorhídrico conc. (3 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 6 h. Después de la separación del disolvente por destilación, al residuo se añadió agua, se basificó la mezcla de reacción con hidróxido sódico acuoso 5 N, y se extrajo la disolución con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalizó en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (29 mg).

10 p.f. 182-184 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,33-1,76 (1H, señal ancha), 1,76-1,89 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,41 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 408

15 N-[1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-il]-N2,N2-dimetilglicinamida

A una disolución de 5-[[4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (300 mg) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadieron trietilamina (0,32 mL) y clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (190 mg) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la disolución con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), el producto obtenido recristalizó en hexano/acetato de etilo, y se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (0,28 g).

25 p.f. 188,9-190,8 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,93-2,012 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,39-2,47 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,88 (2H, s), 2,95-3,00 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 3,63-3,70 (2H, m), 4,21 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,87 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,36 (1H, s a), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,18 (1H, s a).

Ejemplo 409

30 N-[1-(2-Ciano-4-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-il]acetamida

A una disolución de 5-fluoro-2-(4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-1-il)benzocarbonitrilo (349 mg) en acetonitrilo (40 mL)/diclorometano (20 mL), se añadió gota a gota ácido sulfúrico conc. (2 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, luego a 50 °C durante 4 h. A la disolución de reacción se añadieron hidróxido sódico acuoso 3 N y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio con enfriamiento con hielo para basificar la disolución de reacción, se extrajo la disolución con diclorometano, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), recristalizó en acetato de etilo, se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (88 mg).

p.f. 214,0-215,9 °C

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,40-2,46 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,00-3,07 (2H, m), 3,30-3,36 (2H, m), 4,22 (2H, s), 5,16 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 3,0 Hz), 7,49 (1H, s a).

Ejemplo 410

45 N-[1-(3-Ciano-5-fluoropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-il]acetamida

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 409.

(Acetato de etilo) p.f. 237,8-238,2 °C

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,93 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,38-2,47 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,30-3,36 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,81 (1H, s), 6,86 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,52 (1H, s a).

## Ejemplo 411

5-[[4-(Aminooxi)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

Polvo blanco (Acetato de etilo) p.f. 147-149 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,88 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,20 (2H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

## Ejemplo 412

2-[4-(Aminooxi)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-1-il]-5-fluorobenzonitrilo

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

(Acetato de etilo/etanol) p.f. 207-208 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,87-1,96 (2H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,00-3,11 (4H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 3,1 Hz), 7,53 (1H, s a).

- 15 Ejemplo 413

2-[4-(Aminooxi)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-1-il]-5-fluoropiridin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,77-1,86 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,38 (2H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 3,98 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,50-7,56 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## Ejemplo 414

5-[[3S\*,4S\*]-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,63-1,72 (1H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,65 (1H, d, J = 4,2 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 9,1 Hz), 2,93 (1H, dt, J = 11,8 Hz, 2,8 Hz), 2,94-3,05 (2H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,59 (1H, s a), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz).

## Ejemplo 415

- 30 5-Fluoro-2-[[3S\*,4S\*]-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3-hidroxipiperidin-1-il]piridin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,63-1,73 (1H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,61 (1H, d, J = 2,7 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,9 Hz), 2,93-3,03 (2H, m), 3,07 (1H, dt, J = 12,7 Hz, 2,7 Hz), 3,85-3,93 (1H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 4,16-4,22 (1H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,0 Hz), 7,58 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## Ejemplo 416

5-[[3R\*,4S\*]-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 40 A una disolución de 4-nitrobenzoato de (3R\*,4S\*)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-3-ilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (THF) (20 mL) se añadió disolución acuosa 2 N de hidróxido de litio (20 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se lavó con dietil éter proporcionando el compuesto del título (0,35 g).



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,63-1,70 (2H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,94-3,04 (2H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,82-3,89 (2H, m), 4,00 (1H, dt, J = 13,7 Hz, 2,5 Hz), 4,07-4,14 (2H, m), 4,37 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 417

5 1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-4-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(Acetato de etilo) p.f. 218 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,85-1,95 (2H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,19-3,30 (2H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 4,01 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 418

5-[[3R\*,4R\*]-1-(2,4-Diclorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Se agitó una disolución de 8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,42 g), 4-metilbencenosulfonato de [[3R\*,4R\*]-1-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metilo (1,0 g) y carbonato de cesio (0,756 g) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (10 mL) a 100 °C durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se lavó con acetato de etilo, y recristalizó en 2-propanol. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (0,34 g).

(2-Propanol) p.f. 222-224 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,57-1,76 (2H, m), 1,91-1,98 (1H, m), 2,38-2,52 (3H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,87 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,19-3,27 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 419

25 5-[[3R\*,4R\*]-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

30 A una disolución de 5-[[3R\*,4R\*]-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,12 g) en tetrahidrofurano (THF) (4 mL) se añadió una disolución de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M (TBAF) en tetrahidrofurano (THF) (0,268 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y se recogió el precipitado sobre un filtro. Recristalizó el sólido obtenido en 2-propanol, se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (83 mg).

p.f. 177,3-182,9 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,57-1,76 (2H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,40-2,51 (3H, m), 2,61-2,70 (1H, m), 2,86 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,28-3,33 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,05 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,4 Hz), 10,00 (1H, s a).

Ejemplo 420

5-[[1-(2,4-Diclorofenil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69 (4H, t, J = 5,4 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,50 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,87 (2H, s), 4,68 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,00 (1H, s).

Ejemplo 421

5-[[3R\*,4R\*]-1-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

(2-Propanol) p.f. 168,9-172,7 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,56-1,77 (2H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,41-2,49 (3H, m), 2,64-2,73 (1H, m), 2,86 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,33-3,39 (1H, m), 3,47-3,63 (2H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 7,1 Hz), 10,00 (1H, s a).

5 Ejemplo 422

5-[(3R\*,4R\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(metilamino)piperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,52-1,62 (2H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,55-2,61 (1H, m), 2,86-3,03 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,52-3,54 (2H, m), 3,89 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,80 (1H, s a), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,99 (1H, s a).

Ejemplo 423

5-[(3S\*,4R\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

(Etanol) p.f. 186-187 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,64-1,70 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,39 (1H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,96-3,07 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,33-3,40 (2H, m), 3,46 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 2,0 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 3,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 424

5-[(3S\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-metoxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

(2-Propanol) p.f. 162,8-164,0 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,45-2,49 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92-3,07 (3H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,63-3,73 (2H, m), 3,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,93-4,00 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,53 (1H, s a), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 425

30 5-[(3S\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

(etanol/ácido acético) p.f. 222-223 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,13 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,69-1,77 (1H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,22 (1H, s a), 2,66 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,42 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,62 (1H, s a), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 426

5-[(3R\*,4R\*)-3-Amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 33.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,35 (1H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09 (1H, s a), 3,28-3,33 (1H, m), 3,49-3,55 (3H, m), 3,97 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,23 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 427

5-[(3R\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,61-1,69 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-3,03 (2H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,35-3,52 (1H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 3,88-4,00 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 46,0 Hz), 5,37 (1H, s a), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,01 (1H, s a).

5 Ejemplo 428

(3R\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-carbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

10 (Etanol/agua) p.f. 206-207 °C RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,61-2,64 (1H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,11-3,15 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 2,8 Hz), 3,66-3,73 (1H, m), 3,92-3,99 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,24 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,96 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,63-7,69 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 429

5-[[3R\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 A una disolución de (1S\*,6S\*)-6-[[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-1-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (493 mg) en anisol (0,05 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL), se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 3 h, y se separó el disolvente por destilación. Al residuo se añadieron 2,3,5-tricloropiridina (1095 mg), carbonato de potasio (553 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 9 h. A la disolución de reacción se añadió agua, se extrajo la disolución con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (105 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,17 (3H, s), 1,69-1,78 (1H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,84-3,04 (2H, m), 3,14-3,23 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,48 (1H, s a), 4,82 (1H, s a), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,99 (1H, s a).

Ejemplo 430

5-[[3S\*,4S\*)-1-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

30 (2-Propanol) p.f. 182,6-187,5 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,25 (3H, s), 1,85-1,93 (1H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,14-3,33 (3H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,52 (1H, s a), 4,58 (1H, s a), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,01 (1H, s a).

35 Ejemplo 431

5-[[3S\*,4S\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,47 (3H, s), 1,91-2,08 (2H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,91-3,09 (6H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,94 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,22 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,85-7,00 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 432

5-[[3S\*,4R\*)-3-Amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45 A una disolución de carbamato de O-bencilo (337 mg) en 1-propanol (4 mL) se añadieron hidróxido sódico acuoso 1 N (3,05 mL) e hipoclorito de terc-butilo (0,480 mL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 min. A la mezcla se añadieron una disolución de bis(dihidroquinidinil)ftalazina ((DHQD)<sub>2</sub>PHAL) (38,9 mg) en 1-propanol (3,5 mL), una disolución de 4-[[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (497 mg) en 1-propanol (6,5 mL) y osmato (VI) de potasio dihidrato (14,74 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Con enfriamiento con hielo, se añadió disolución acuosa saturada de sulfito de sodio a la mezcla, se agitó la disolución durante 10 min, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa

saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano/acetato de etilo) dando (3R,4S)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-[[8-fluoro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió el producto obtenido en etanol (6 mL), se añadió 10 % de paladio sobre carbono (que contenía agua) (30 mg) a la disolución, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separaron por filtración los materiales insolubles con Celite, y se separó el disolvente por destilación. Al residuo se añadieron anisol (0,020 mL) y ácido trifluoroacético (4 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 h. Se concentró la disolución de reacción, se añadieron 2-bromo-3,5-dicloropiridina (48,8 mg), carbonato de potasio (82 mg) y N-metil-2-pirrolidona (NMP) (4 mL) al residuo, y se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico; diclorometano/metanol), se lavó con acetato de etilo-2-propanol, y se recogió el precipitado insoluble y se filtró proporcionando el compuesto ópticamente activo 1 (27 mg, 19 % de ee). Por otra parte, se repitieron reacciones idénticas a las anteriores usando bis(dihidroquinidil)ftalazina ((DHQ)<sub>2</sub>PHAL) en lugar de bis(dihidroquinidil)ftalazina ((DHQD)<sub>2</sub>PHAL), se obtuvo otro compuesto ópticamente activo 2 (38 mg, 34 % de ee). Se disolvieron el compuesto ópticamente activo 1 (11 mg) y el compuesto ópticamente activo 2 (6 mg) en una mezcla de disolventes de acetato de etilo/etanol/diclorometano, se separó el disolvente por destilación, y se lavó el residuo con acetato de etilo y 2-propanol. Se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (6 mg, < 1 % de ee).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,13 (1H, d, J = 6,2 Hz), 1,87-1,90 (1H, m), 1,96-2,01 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95-3,07 (3H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 4,4 Hz) 3,43-3,69 (3H, m), 3,92 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,61 (1H, s), 8,12 (1H, s).

#### 25 Ejemplo 433

Acetato de (3S\*,4S\*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-3-ilo

A una disolución de 5-[[3S\*,4S\*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (100 mg) en piridina (1 mL) se añadieron anhídrido acético (0,032 mL) y 4-(dimetilamino)piridina (2,78 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 días. A la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo la disolución con acetato de etilo, se concentró la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalizó en acetato de etilo. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (74 mg).

(Acetato de etilo) p.f. 182-185 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,82 (1H, d, J = 14,0 Hz), 1,98-2,05 (4H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,81-2,88 (2H, m), 3,01-3,27 (4H, m), 3,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,88 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,6 Hz), 5,15 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

#### Ejemplo 434

40 Acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-3-ilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 433.

(Acetato de etilo-diisopropil éter) p.f. 163-165 °C

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,79 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,95-2,02 (4H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,86-3,08 (4H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 4,8 Hz), 5,14 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 10,03 (1H, s).

#### Ejemplo 435

Pirazin-2-carboxilato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil)-4-hidroxipiperidin-3-ilo

50 Se agitó una disolución de 5-[[3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (100 mg), ácido 2-pirazincarboxílico (97,8 mg), 4-(dimetilamino)piridina (2,67 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (151,2 mg) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, se recogió el precipitado sobre un filtro y se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El producto obtenido se lavó con acetato de etilo/diisopropil éter y se secó proporcionando el compuesto del título (53 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,88 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,02-2,09 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,26-3,30 (1H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,92 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,00 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 4,8 Hz), 5,38 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 8,82 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 1,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,42 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,99 (1H, s).

Ejemplo 436

5-[[[(4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-3-oxopiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

10 A una disolución de sulfóxido de dimetilo (0,078 mL) en diclorometano (3 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,057 mL) a -80 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 min. A la mezcla se añadió una disolución de 5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (100 mg) en diclorometano/sulfóxido de dimetilo (1 mL/0,33 mL), se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 min, entonces se añadió trietilamina (0,183 mL) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, se extrajo la disolución con acetato de etilo, se separó el disolvente de la fase orgánica por destilación, y entonces el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y recristalizó en acetato de etilo/diisopropil éter/hexano. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (21 mg).

15

p.f. 127-130 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,96-2,06 (1H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,76-2,85 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,51-3,55 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26-7,38 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 437

Acetato de (3R,4R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo

25 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 433.

Polvo blanco

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-1,96 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,34-2,36 (1H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,91-3,03 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 10,5 Hz), 3,35 (1H, dt, J = 12,5 Hz, 2,8 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,83-3,89 (1H, m), 3,87 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,98-4,04 (1H, m), 5,22 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,9 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,98 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo 438

5-{1-[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Se agitó una suspensión de 8-fluoro-5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (110 mg), 4-metilbencenosulfonato de 1-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etilo (284 mg) y carbonato de potasio (126 mg) en acetonitrilo (2 mL) a 70 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se separó el precipitado por filtración, y se concentró el filtrado. Al residuo se añadieron trifosfato de potasio (25,8 mg) y N,N-dimetilformamida/2-propanol (1:1) (4 mL), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 7 días. A la disolución de reacción se añadió agua, se extrajo la disolución con acetato de etilo, y se separó el disolvente de la fase orgánica por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y recristalizó en diisopropil éter/hexano. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (38 mg).

40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,18 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,48 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,70-1,80 (3H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,79-2,99 (4H, m), 3,28-3,39 (2H, m), 4,14 (1H, q, J = 6,0 Hz), 4,52 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 9,99 (1H, s).

45 Ejemplo 439

5-[[[(3S\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 223-224 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,62 (1H, d, J = 46,6 Hz), 5,34 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

5 Ejemplo 440

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 222-223 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, ddd, J = 47,4 Hz, 10,1 Hz, 5,1 Hz), 5,30 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Ejemplo 441

15 5-[[[(3S\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 190-191 °C

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,71 (1H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,86-3,03 (2H, m), 3,05-3,14 (1H, m), 3,16-3,23 (2H, m), 3,51 (1H, t, J = 13,1 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,8 Hz), 4,68 (1H, d, J = 46,1 Hz), 5,36 (1H, d, J = 1,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 442

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

25 (Ácido acético/agua) p.f. 194-195 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,78-1,86 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,96-3,04 (1H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,81 (1H, ddd, J = 47,1 Hz, 10,3 Hz, 5,0 Hz), 5,31 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11-7,22 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,3 Hz), 10,04 (1H, s).

30 Ejemplo 443

5-[[[(3S\*,4R\*)-1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 204-205 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,71 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,86-3,09 (4H, m), 3,16-3,39 (2H, m), 3,88 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,68 (1H, d, J = 46,4 Hz), 5,32 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,21 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 5,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,0 Hz), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 444

5-[[[(3R\*,4R\*)-1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

40 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 218-220 °C

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ ppm: 1,79-1,87 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,44-2,51 (2H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,81 (1H, ddd, J = 47,3 Hz, 10,2 Hz, 5,0 Hz), 5,29 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,21 (1H, m), 7,30 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,0 Hz), 10,05 (1H, s).

## Ejemplo 445

5-[[{(3R\*,5R\*)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3,4,5-trihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Acetato de etilo/metanol) p.f. 221,5-222,0 °C

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,79 (1H, s a), 2,92-3,08 (4H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,73 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,92-3,94 (1H, m), 4,00-4,05 (1H, m), 4,32-4,36 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93-6,96 (3H, m), 7,53 (1H, s a).

## Ejemplo 446

5-[[{(3R,4S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 10 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Etanol) p.f. 224-225 °C RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,62 (1H, d, J = 46,6 Hz), 5,34 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

- 15 Ejemplo 447

5-[[{(3S,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Etanol) p.f. 224-225 °C

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,62 (1H, d, J = 46,6 Hz), 5,34 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 448

5-[[{(3R,4R)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 25 (Ácido acético/agua) p.f. 207-209 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, ddd, J = 47,4 Hz, 10,1 Hz, 5,1 Hz), 5,30 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 10,05 (1H, s).

- 30 Ejemplo 449

5-[[{(3S,4S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Ácido acético/agua) p.f. 209-210 °C

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, ddd, J = 47,4 Hz, 10,1 Hz, 5,1 Hz), 5,29 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 10,05 (1H, s).

## Ejemplo 450

- 40 Etilcarbonato de [(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-il]o

A una suspensión de 5-[[{(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 mg) en diclorometano (4 mL) se añadió piridina (0,053 mL), luego se añadió cloroformiato de etilo (0,063 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió agua y se extrajo la disolución con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera,

se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título (122 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,84-1,90 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,63-2,68 (2H, m), 3,00-3,06 (3H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 4,07-4,21 (2H, m), 5,04 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,2 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,86-6,95 (3H, m), 7,56 (1H, s a).

#### Ejemplo 451

Ácido 4-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-4-hidroxi]piperidin-3-il]oxi]-4-oxobutanoico

10 Se agitó una disolución de 5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxi]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (300 mg), 4-(dimetilamino)piridina (16,1 mg) y anhídrido succínico (99 mg) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (2 mL) a 100 °C durante 2 h. A la disolución de reacción se añadieron agua y dietil éter, y se recogió el precipitado sobre un filtro. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol), y se lavó con acetato de etilo/ dietil éter dando el compuesto del título (203 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,78-1,84 (1H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,43-2,50 (5H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,30-3,42 (3H, m), 3,75-3,89 (2H, m), 4,93-4,98 (1H, m), 5,11 (1H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,6 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 10,03 (1H, s a), 12,30 (1H, s a).

#### Ejemplo 452

Etilcarbamato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-4-hidroxi]piperidin-3-ilo

20 Se calentó una disolución de 5-[[[(3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxi]piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 mg), dimetilaminopiridina (10,7 mg) e isocianato de etilo (0,052 mL) en tetrahydrofurano (6 mL) hasta reflujo durante 3 días. Después de 3 días, se concentró la disolución de reacción, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Recristalizó el producto obtenido en acetato de etilo/dietil éter, se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (177 mg).

25

p.f. 167-169 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,10 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,91-1,97 (1H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,37 (1H, s a), 2,61-2,68 (2H, m), 2,96-3,09 (3H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,47 (2H, m), 3,84-3,96 (2H, m), 4,72-4,78 (1H, m), 5,03-5,09 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,85-6,94 (3H, m), 7,64 (1H, s a).

#### 30 Ejemplo 453

Etilcarbonato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-4-hidroxi]piperidin-3-ilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 450.

(Acetato de etilo/dietil éter) p.f. 171-172 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,89-1,95 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,94-3,07 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,23-3,29 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,88-3,94 (2H, m), 4,09-4,22 (2H, m), 5,12 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,0 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,84 (1H, s a).

#### Ejemplo 454

40 Acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]-4-hidroxi]piperidin-3-ilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 433.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,91-1,98 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,09-2,16 (1H, m), 2,32-2,34 (1H, m), 2,64 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,95-3,07 (2H, m), 3,09 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,6 Hz), 3,24-3,30 (1H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,0 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,03-7,08 (2H, m), 7,61 (1H, s a).

#### Ejemplo 455

Diacetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi]metil]piperidin-3,4-diilo



Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 433.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,03 (3H, s), 2,14-2,22 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,61-2,68 (2H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,29-3,36 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 4,6 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 6,87-6,95 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,63 (1H, s a).

Ejemplo 456

Etilcarbamato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 452.

10 (Acetato de etilo/dietil éter) p.f. 156-157 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,98-2,01 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,46 (1H, s a), 2,58-2,68 (2H, m), 2,94-3,06 (2H, m), 3,07-3,30 (5H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,77-4,84 (1H, m), 5,11-5,17 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,84 (1H, s a).

15 Ejemplo 457

Hidrogenofosfonato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo

20 A una disolución de fosfito de difenilo (1,309 mL) en piridina (6 mL) se añadió, 5-[[3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A la disolución de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para la extracción. Se dejó reposar un día la fase acuosa, se recogió el cristal precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (0,85 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,76-1,83 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,00-3,07 (1H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 3,34-3,40 (1H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,48-4,56 (1H, m), 5,99 (0,5H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,14 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,3 Hz), 7,33 (0,5H, s), 7,35 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,04 (1H, s a).

Ejemplo 458

Ácido 4-[[3,4-dihidroxipiperidin-3-il]oxi]-4-oxobutanoico

30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 451.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,41-2,52 (6H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,79 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,6 Hz), 5,14 (1H, s a), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,9 Hz), 7,12 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,2 Hz), 10,02 (1H, s a), 12,20 (1H, s a).

35 Ejemplo 459

Diacetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]piperidin-3,4-diilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 433.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 2,93-3,05 (2H, m), 3,06-3,12 (1H, m), 3,15-3,29 (2H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,35 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 4,6 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 6,85-6,95 (3H, m), 7,63 (1H, s a).

Ejemplo 460

5-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]sulfanil]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

45 (Ácido acético/agua) p.f. 171-172 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,75-1,88 (4H, m), 2,04 (1H, s), 2,64-2,71 (2H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 3,06 (2H, s), 3,14-3,23 (4H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,1 Hz), 7,62 (1H, s a).

## Ejemplo 461

## 5 5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)sulfonil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se agitó una suspensión de 5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)-sulfonil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,22 g) y ácido m-cloroperoxibenzoico (75 %) (0,144 g) en cloroformo (10 mL) a temperatura ambiente durante 7,5 h. Se separó el disolvente por destilación y al residuo se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Se recogió el precipitado insoluble sobre un filtro, se purificó el sólido obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), y recristalizó en etanol. Se recogió el precipitado sobre un filtro y se secó proporcionando el compuesto del título (86 mg).

p.f. 241 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,67-1,74 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,82-3,13 (8H, m), 5,15 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,5 Hz), 7,38 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,0 Hz), 10,34 (1H, s).

## Ejemplo 462

## 5-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)sulfonil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una suspensión de 5-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-oxidopiperidin-4-il]metil)sulfonil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,1 g) en metanol (3 mL) se añadió disulfuro de carbono (3 mL), se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 h, y se separó el disolvente por destilación. Al residuo se añadieron metanol/cloroformo (1:1) (4 mL) y disulfuro de carbono (8 mL), y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 6 h. Se separó el disolvente por destilación, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), y recristalizó en acetato de etilo/etanol. Se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó al aire (60 °C) proporcionando el compuesto del título (54 mg).

p.f. 236-238 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,93-2,02 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,69-2,76 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,48-3,54 (2H, m), 3,59 (1H, s), 6,90 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,72 (1H, s a), 7,76 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,3 Hz).

## Ejemplo 463

## 30 5-{2-[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etil}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,53-1,62 (6H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,88-2,94 (4H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 4,35 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 5,2 Hz), 6,96-7,00 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 9,96 (1H, s).

## Ejemplo 464

## 35 5-({trans-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexil}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,49 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,97-2,25 (6H, m), 2,31 (2H, t, J = 8,8 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,62 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,87-6,93 (2H, m), 6,99 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,6 Hz), 10,00 (1H, s a).

## Ejemplo 465

## 45 5-({trans-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una disolución de 5-({trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexil}metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,30 g) en diclorometano (6 mL) se añadieron agua (3 mL) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (0,146 g), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El residuo se purificó por

## ES 2 743 788 T3

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se lavó con diisopropil éter y se secó a presión reducida (40 °C) proporcionando el compuesto del título (87 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,71-1,83 (4H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,39-2,53 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 466

5-([cis-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]ciclohexil]-metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

10 (Alcohol isopropílico) p.f. 171,4-173,1 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,75-1,88 (2H, m), 1,98-2,19 (4H, m), 2,22-2,33 (3H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,80 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,83-6,96 (3H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 22 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 467

15 5-([cis-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,4-dihroxiciclohexil]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 465.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,58-1,68 (2H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,90 (2H, s), 4,67 (1H, s), 5,21 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 7,63 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,00 (1H, s).

20 Ejemplo 468

5-([trans-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Alcohol isopropílico) p.f. 166,2-168,4 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,48-1,65 (2H, m), 1,68-1,81 (2H, m), 1,83-1,98 (2H, m), 2,09-2,21 (2H, m), 2,38 (1H, s), 2,61-2,70 (2H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,04 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,08-7,17 (1H, m), 7,55 (1H, s a).

Ejemplo 469

5-([cis-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,54-1,70 (2H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 1,85-2,25 (5H, m), 2,56-2,73 (2H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,81 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, s a).

Ejemplo 470

5-([(1R\*,2R\*,4S\*)-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihroxiciclohexil]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

35 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,53-1,68 (1H, m), 1,80-1,94 (3H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,57-2,72 (4H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,45 (1H, m), 4,05-4,15 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 471

40 5-([(1R\*,2R\*,4R\*)-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihroxiciclohexil]metoxi)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,44-1,56 (2H, m), 1,61-1,96 (4H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77-3,00 (3H, m), 3,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,68-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,40 (1H, s), 4,64 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,32-7,42 (2H, m), 10,01 (1H, s a).

## Ejemplo 472

Acetato de (1R\*,2R\*,5S\*)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-2,5-dihidroxiciclohexilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 465.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,37-1,51 (1H, m), 1,57-1,76 (2H, m), 1,93 (3H, s), 2,10-2,27 (1H, m), 2,29-2,44 (2H, m), 2,44-2,56 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,91 (1H, s), 5,35 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 4,8 Hz), 5,44 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,2 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,03 (1H, s).

## Ejemplo 473

- 10 5-[[1R\*,2R\*,4S\*)-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-trihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una disolución de acetato de (1R\*,2R\*,5S\*)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-2,5-dihidroxiciclohexilo (0,30 g) en N,N-dimetilformamida/metanol (5: 3) (8 mL) se añadió carbonato de potasio (0,167 g), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la disolución de reacción, al residuo se añadió agua, se recogió el precipitado sobre un filtro, y se secó proporcionando el compuesto del título (0,25 g).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,36-1,46 (1H, m), 1,47-1,61 (1H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 2,22-2,38 (2H, m), 2,38-2,58 (2H, m), 2,81-3,03 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,97-4,11 (2H, m), 4,39 (2H, s a), 5,22 (1H, s a), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,1 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,6 Hz), 10,03 (1H, s a).

- 20 Ejemplo 474

Acetato de (1R\*,2R\*,5R\*)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-2,5-dihidroxiciclohexilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 465.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,37-1,58 (1H, m), 1,63-1,76 (1H, m), 1,87-2,03 (4H, m), 2,07 (1H, t, J = 12,2 Hz), 2,21-2,37 (3H, m), 2,37-2,60 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,77 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 3,9 Hz), 5,02 (1H, s), 5,38 (1H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,7 Hz), 9,98 (1H, s).

## Ejemplo 475

5-[[1R\*,2R\*,4R\*)-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-trihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 30 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 473.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,45-1,60 (1H, m), 1,63-1,77 (1H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,16-2,27 (1H, m), 2,28-2,37 (2H, m), 2,37-2,57 (3H, m), 3,48-3,61 (2H, m), 3,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,49 (1H, s a), 4,84 (1H, s a), 5,42 (1H, s a), 6,67 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8,7 Hz), 9,99 (1H, s a).

- 35 Ejemplo 476

trans-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,69-1,87 (2H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,05-2,17 (2H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,78 (2H, s), 4,86 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,52-7,66 (2H, m), 10,03 (1H, s a).

## Ejemplo 477

5-[[trans-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,45-1,57 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (3H, s), 3,72 (2H, s), 4,56 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t,

J = 9,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,1 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,6 Hz), 10,0 (1H, s a).

Ejemplo 478

5-[[trans-4-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5 Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(Metanol) p.f. 213,0-213,4 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,66-1,79 (2H, m), 1,93 (1H, s), 1,99-2,12 (4H, m), 2,45-2,58 (3H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,82 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,86-7,00 (3H, m), 7,54 (1H, s a).

Ejemplo 479

10 5-[[cis-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

(2-Propanol) p.f. 155,4-158,8 °C

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,73-1,87 (2H, m), 1,91-2,20 (6H, m), 2,30 (1H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,11 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 2,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s).

Ejemplo 480

5-[[cis-4-(4-Cloro-2,6-difluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Sintetizado de forma análoga al Ejemplo 42.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,54-1,70 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,77 (2H, s), 4,63 (1H, s), 5,33 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,20-7,32 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de prueba 1

Prueba antibacteriana (método de dilución en placa con agar)

25 Se determinó la concentración mínima inhibitoria contra *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv de *M. tuberculosis*) del compuesto de heterociclilo condensado obtenido del Ejemplo 259 usando medio 7H11 (BBL). Se cultivó previamente la cepa bacteriana en medio 7H9 (BBL), se criopreservó a -80 °C, y se calculó la cifra bacteriana viable. Se usó la disolución bacteriana preservada para preparar la disolución bacteriana en la que la cifra bacteriana viable final fue aproximadamente 10<sup>6</sup> UFC/mL. Se inocularon aproximadamente 5 µL de esta disolución bacteriana en el medio de agar 7H11 que contenía el compuesto de prueba. Después de incubar a 37 °C durante 14 días, se determinó la

30 concentración mínima inhibitoria.

La concentración mínima inhibitoria contra H37Rv de *M. tuberculosis* fue < 0,39 µg/mL.

Ejemplo de prueba 2

Prueba antibacteriana (método de dilución en agar)

35 Con respecto a los compuestos de prueba mostrados en la siguiente tabla, se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias respectivas contra *Mycobacterium tuberculosis* (Kuronno de *M. tuberculosis*) usando medio 7H11 (BBL). Se cultivó previamente la cepa bacteriana en medio 7H9 (BBL), se criopreservó a -80 °C, y se calculó la cifra bacteriana viable. Se usó la disolución bacteriana preservada para preparar la disolución bacteriana en la que la cifra bacteriana viable final fue aproximadamente 10<sup>6</sup> UFC/mL. Se inocularon aproximadamente 5 µL de esta suspensión bacteriana en el medio de agar 7H11 que contenía el compuesto de prueba, y se incubaron a 37 °C durante 14 días,

40 se determinó la concentración mínima inhibitoria.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 1-1]

Compuestos de prueba	Concentración mínima inhibitoria (CMI) de kurono ( $\mu\text{g/mL}$ )
Compuesto del Ejemplo 1	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 14	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 17	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 49	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 52	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 85	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 102	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 130	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 138	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 139	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 152	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 175	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 194	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 206	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 214	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 251	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 252	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 259	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 260	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 265	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 288	< 0,39

[Tabla 1-2]

Compuesto del Ejemplo 347	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 361	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 364	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 369	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 372	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 399	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 404	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 419	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 446	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 447	< 0,39

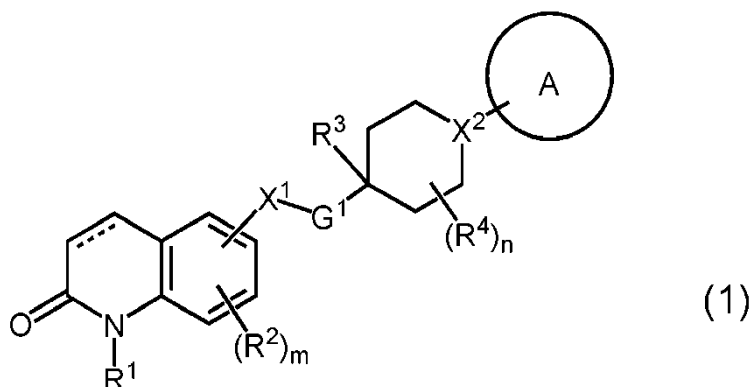
Compuesto del Ejemplo 448	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 449	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 450	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 454	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 460	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 463	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 465	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 469	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 471	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 473	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 476	< 0,39
Compuesto del Ejemplo 477	< 0,39

**Aplicabilidad industrial**

La presente invención puede proporcionar compuestos con una excelente actividad antibacteriana contra bacterias de la tuberculosis, bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos y/o micobacterias no tuberculosas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1) para su uso para diagnosticar, prevenir y/o tratar tuberculosis:



o una sal del mismo, en donde el resto:

5



representa un enlace sencillo o doble enlace; y

en donde R<sup>1</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente o
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>;

10

R<sup>2</sup> es

- (1) halógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o
- (5) hidroxil;

15

m es un número entero de 0 a 3;

a condición de que cuando m sea 2 o 3, R<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí;

X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(R<sup>5</sup>)-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;

20

R<sup>5</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub> o
- (3) alcoilo C<sub>1-7</sub>;

G<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1-6</sub>;

25

R<sup>3</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) carboxil,
- (3) halógeno,
- (4) alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede tener uno o más hidroxil,



(5) ciano,

(6) amino que puede tener uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de:

(a) alquilo C<sub>1-6</sub> y

(b) -C(=O)-R<sup>6</sup> o

5 (7) -O-R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> es

(1) alcoxi C<sub>1-6</sub> o

(2) alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> puede tener amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente;

10 R<sup>7</sup> es

(1) hidrógeno,

(2) amino,

(3) alcanóilo C<sub>1-7</sub> o

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 R<sup>4</sup> es

(1) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,

(2) halógeno,

(3) ciano,

(4) alquilo C<sub>1-6</sub>,

20 (5) oxo,

(6) -O-R<sup>8</sup> o

(7) -O-C(=O)-R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> es

(1) hidrógeno,

25 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(3) -PH(=O)OH o

(4) bencilo que puede tener uno o más del mismo alcoxi C<sub>1-6</sub> o diferente;

R<sup>9</sup> es

(1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

30 (2) -G<sup>2</sup>-COOH,

(3) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,

(4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o

(5) pirazinilo;

G<sup>2</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub>;

35 n es un número entero de 0 a 8;

a condición de que cuando n sea 2 o más, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y G<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

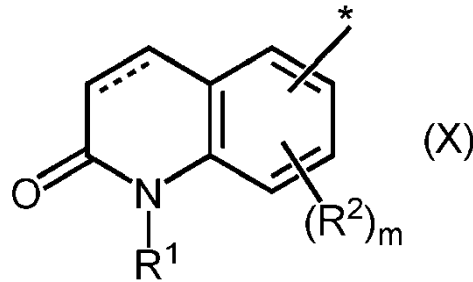
X<sup>2</sup> es N o CH;

a condición de que cuando X<sup>2</sup> sea CH, H del grupo se pueda sustituir con R<sup>4</sup> que se define como antes, en donde múltiples R<sup>4</sup>s en la fórmula (1) pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

el anillo A es

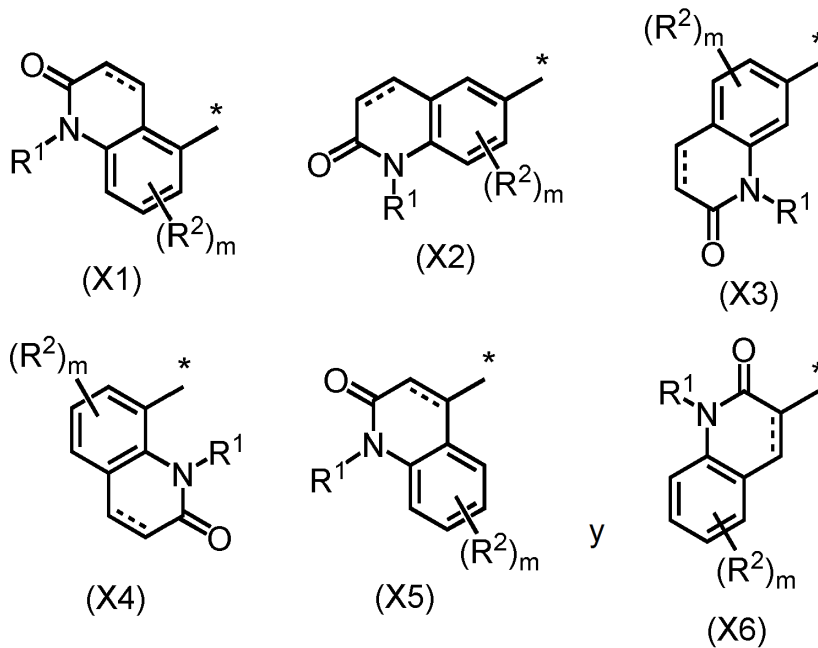
- 5 (1) arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o  
 (2) heterociclilo que puede tener uno o más sustituyentes.

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde una estructura parcial (X) de la fórmula (1) se representa por la siguiente estructura parcial:



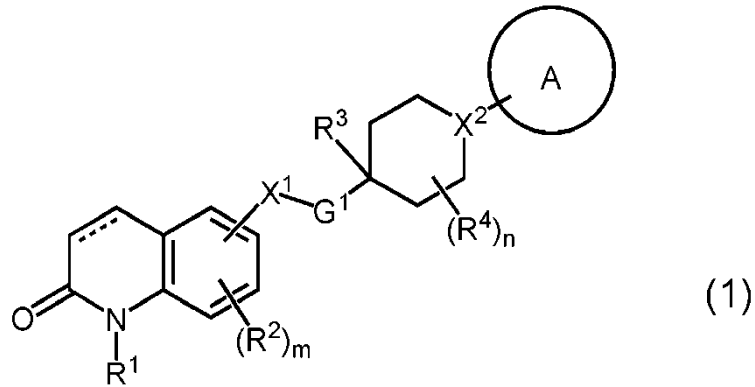
- 10 en donde \* es el punto de unión a X<sup>1</sup>; y los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1, y

la estructura parcial (X) es una cualquiera de las estructuras seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (X1) a (X6):



en donde los símbolos son como se definen en lo anterior y la reivindicación 1.

- 15 3. Un compuesto de la fórmula general (1):



o una sal del mismo,  
 en donde el resto:



5 representa un enlace sencillo o doble enlace; y

en donde R<sup>1</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente o
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>2</sup> es

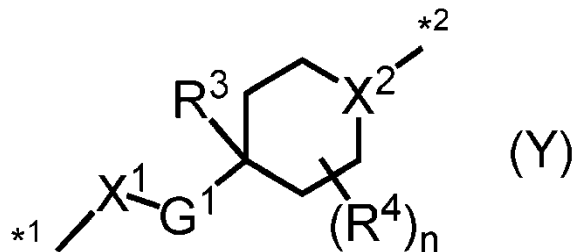
- (1) halógeno,
- (2) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o

15 (5) hidroxí;

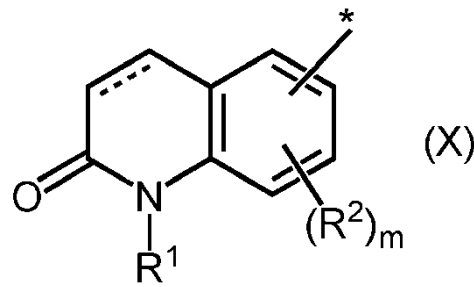
m es un número entero de 0 a 3;

a condición de que cuando m sea 2 o 3, R<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí;

una estructura parcial (Y) de la fórmula (1) se representa por la siguiente estructura parcial:

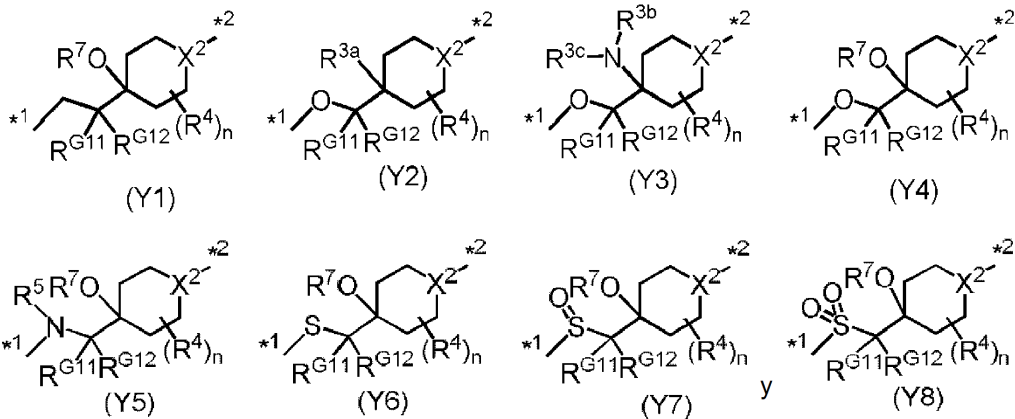


20 en donde \*1 es un punto de unión a una estructura parcial (X) de la fórmula (1) y \*2 es un punto de unión al anillo A, y la estructura parcial (X) de la fórmula (1) se representa por la siguiente estructura parcial:



en donde \* es un punto de unión a X<sup>1</sup>,

la estructura parcial (Y) es una cualquiera de las estructuras seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Y1) a (Y8):



en donde R<sup>3a</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) carboxi,
- (3) halógeno,
- (4) alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede tener uno o más hidroxilo, o
- (5) ciano;

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> son cada uno independientemente

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, o
- (3) -C(=O)-R<sup>6</sup>;

R<sup>G11</sup> y R<sup>G12</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

el número total de átomos de carbono en R<sup>G11</sup> y R<sup>G12</sup> es 0 a 5;

R<sup>5</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub> o
- (3) alcanóilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>6</sup> es

- (1) alcoxi C<sub>1-6</sub> o

(2) alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> puede tener amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente;

R<sup>7</sup> es

- 5 (1) hidrógeno,  
 (2) amino,  
 (3) alcanóilo C<sub>1-7</sub> o  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es

- 10 (1) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,  
 (2) halógeno,  
 (3) ciano,  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (5) oxo,  
 (6) -O-R<sup>8</sup> o  
 15 (7) -O-C(=O)-R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> es

- (1) hidrógeno,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (3) -PH(=O)OH o  
 20 (4) bencilo que puede tener uno o más del mismo alcoxi C<sub>1-6</sub> o diferente;

R<sup>9</sup> es

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (2) -G<sup>2</sup>-COOH,  
 (3) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente,  
 25 (4) alcoxi C<sub>1-6</sub> o  
 (5) pirazinilo;

G<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1-6</sub>;

n es un número entero de 0 a 8;

- 30 a condición de que cuando n sea 2 o más, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y G<sup>2</sup> puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

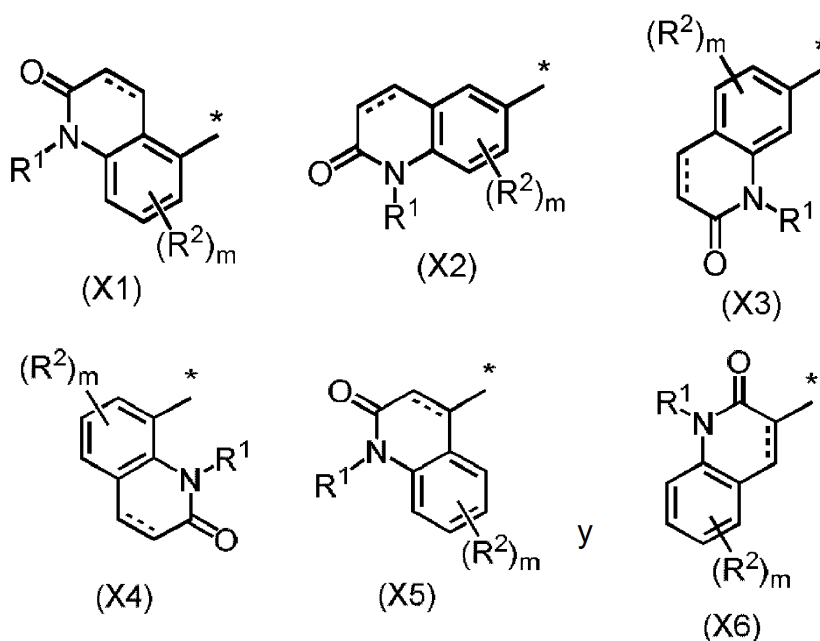
X<sup>2</sup> es N o CH;

a condición de que cuando X<sup>2</sup> sea CH, H del grupo se pueda sustituir con R<sup>4</sup> que se define como antes, en donde múltiples R<sup>4</sup>s en la fórmula (1) pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

el anillo A es

- 35 (1) arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o  
 (2) heterociclilo que puede tener uno o más sustituyentes.

4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal del mismo, en donde la estructura parcial (X) es una cualquiera de las estructuras seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (X1) a (X6):



en donde los símbolos son como se definen en lo anterior y la reivindicación 3.

- 5 El compuesto de cualquier reivindicación 3 o 4, o una sal del mismo, en donde el anillo A es arilo o heterociclilo que puede tener 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de:
- (a) halógeno;
  - (b) ciano;
  - (c) nitro;
  - (d) hidroxilo;
- 10 (e) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:
- (i) halógeno,
  - (ii) hidroxilo,
  - (iii) alcoxi C<sub>1-6</sub>, y
  - (iv) ariloxi que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente;
- 15 (f) alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:
- (i) halógeno,
  - (ii) alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede tener uno o más del mismo alcoxi C<sub>1-6</sub> o diferente,
  - (iii) ariloxi que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente,
  - (iv) heterociclilo que puede tener uno o más del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente, y
- 20 (v) amino que puede tener uno o dos del mismo alquilo C<sub>1-6</sub> o diferente;
- (g) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;
  - (h) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfanilo;
  - (i) arilo que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente;
- 25 (j) ariloxi; y
- (k) aralquilo que puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

- (i) halógeno,
- (ii) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente, y
- (iii) alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente.

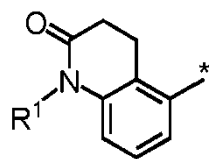
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, o una sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

5 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, o una sal del mismo, en donde R<sup>2</sup> es halógeno.

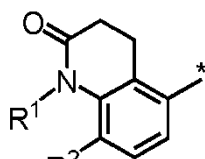
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, o una sal del mismo, en donde m es 0, 1 o 2.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, o una sal del mismo, en donde n es 0, 1 o 2.

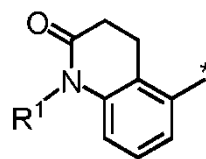
10. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal del mismo, en donde la estructura parcial (X) es una estructura de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-6) y (X1-7):



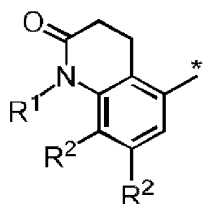
(X1-1)



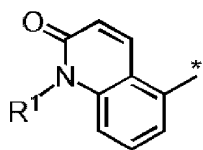
(X1-2)



(X1-3)

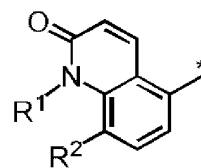


(X1-4)



(X1-6)

y



(X1-7)

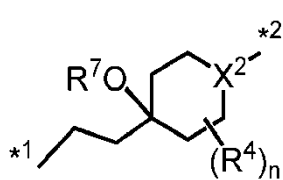
en donde \* es el punto de unión a X<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

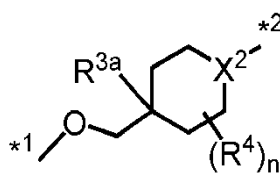
R<sup>2</sup> es un sustituyente seleccionado de (1) halógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 a condición de que cuando R<sup>2</sup> puedan ser múltiples, cada uno de ellos puedan ser diferentes entre sí;

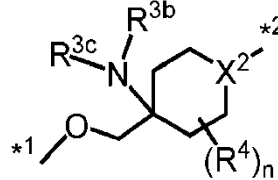
la estructura parcial (Y) es una estructura de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y5-1) y (Y6-1):



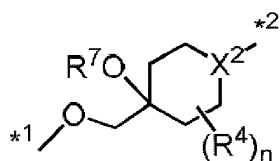
(Y1-1)



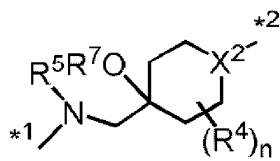
(Y2-1)



(Y3-1)

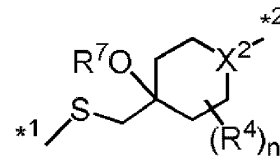


(Y4-1)



(Y5-1)

y



(Y6-1)

20 en donde \*1 es el punto de unión a la estructura parcial (X);

\*2 es el punto de unión al anillo A;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>3a</sup> es (1) hidrógeno o (2) halógeno;

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> son cada uno hidrógeno;

5 R<sup>7</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es un sustituyente seleccionado de (1) halógeno, (2) -O-R<sup>8</sup>, (3) -O-C(=O)-R<sup>9</sup>, o (4) ciano;

R<sup>8</sup> es (1) hidrógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> es (1) alquilo C<sub>1-6</sub> o (2) alcoxi C<sub>1-6</sub>;

n es un número entero de 0 a 2;

10 a condición de que cuando n sea 2, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> puedan ser diferentes entre sí y se puedan sustituir en el mismo átomo de carbono;

X<sup>2</sup> es N o CH;

a condición de que cuando X<sup>2</sup> sea CH, H del grupo se pueda sustituir con R<sup>4</sup> que se define como antes, en donde múltiples R<sup>4</sup>s en la fórmula (1) pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

15 el anillo A es fenilo o piridilo que puede tener 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de:

(a) halógeno;

(b) alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede tener (i) halógeno y (ii) alcoxi C<sub>1-6</sub>; o

(c) aralquiloxi que puede tener uno o más del mismo alcoxi C<sub>1-6</sub> o diferente que puede tener uno o más del mismo halógeno o diferente; o

20 quinolilo que puede tener 1 a 2 halógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

5-[[4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-8-cloroquinolin-2(1H)-ona;

25 5-[[1-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[1-(4-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

30 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]quinolin-2(1H)-ona;

8-cloro-5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

8-fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

35 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

8-cloro-7-fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5-[[3(R,4R)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;



- 5-[[3S,4S)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3S,4S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R,4R)-1-(3-bromo-6-cloroquinolin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R,4R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3S,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R,4S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R\*,4R\*)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]amino}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R\*,4R\*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R,4S)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3S,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[3S,4S)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 etilcarbonato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo;  
 acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo;  
 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]sulfanil}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[2-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etil]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[1R\*,2R\*,4R\*)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidroxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[1R,2R,4S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-trihidroxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 trans-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo; y  
 5-[[trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
12. El compuesto de la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 5-[[4-amino-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi}-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[4-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi}-8-cloroquinolin-2(1H)-ona;  
 5-[[1-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

- 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(4-etoxi-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxilquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-fluoro-5-[[1-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 8-cloro-7-fluoro-5-[[4-hidroxi-1-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3S,4S]-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3S,4S]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(3-bromo-6-cloroquinolin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3S,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4S]-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R\*,4R\*]-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]amino)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R\*,4R\*]-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4S]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3S,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[3S,4S]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- etilcarbonato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo;
- acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo;
- 5-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]sulfanil)-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

- 5-{2-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]etil}-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-dihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[cis-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1R\*,2R\*,4R\*]-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2-dihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 5-[[1R,2R,4S]-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-trihidroxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- trans-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo; y
- 5-[[trans-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-4-metoxiciclohexil]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
13. El compuesto de la reivindicación 3, que es 8-cloro-5-{ [1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
14. El compuesto de la reivindicación 3, que es 8-cloro-5-[[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
15. El compuesto de la reivindicación 3, que es 5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
16. El compuesto de la reivindicación 3, que es 5-[[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7,8-difluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
17. El compuesto de la reivindicación 3, que es 5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxi]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
18. El compuesto de la reivindicación 3, que es 5-[[1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metoxil]-7-fluoro-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
19. El compuesto de la reivindicación 3, que es 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal del mismo.
20. El compuesto de la reivindicación 3, que es 5-[[3R,4R]-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-4-il]metoxi]-8-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.
21. El compuesto de la reivindicación 3, que es acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo, o una sal del mismo.
22. El compuesto de la reivindicación 3, que es acetato de (3R,4R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il]oxi]metil]-4-hidroxipiperidin-3-ilo.
23. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 22, o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
24. Un agente para diagnosticar, prevenir y/o tratar tuberculosis, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 22, o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 22, o una sal del mismo, para su uso de diagnóstico, prevención y/o tratamiento de tuberculosis.