

(R)-3-((3S,4S)-3-FLUORO-4-(4-HIDROXIFENIL)PIPERIDIN-1-IL)-1-(4-METILBENCIL)PIRROLIDIN-2-ONA Y SUS PROFÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

5

Campo de la Invención

En general, la descripción se refiere a compuestos de la fórmula I, que incluyen sus sales, además de composiciones y métodos para usar los compuestos. Los compuestos son ligandos para el receptor de NMDA NR2B y se pueden usar para el tratamiento de distintos trastornos del sistema nervioso central.

Antecedentes de la Invención

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son canales de iones regulados mediante la fijación de glutamato, un neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central. Se cree que cumplen una función en el desarrollo de varias enfermedades neurológicas, que incluyen depresión, dolor neuropático, enfermedad de alzheimer y enfermedad de parkinson. Los receptores de NMDA funcionales son estructuras tetraméricas compuestas principalmente por dos subunidades NR1 y dos NR2. La subunidad NR2 se subdivide adicionalmente en cuatro subtipos individuales: NR2A, NR2B, NR2C y NR2D, que se distribuyen de manera diferencial en todo el cerebro. Se investigaron antagonistas o moduladores alostéricos de

receptores de NMDA, en particular, canales que contienen la subunidad NR2B, como agentes terapéuticos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (G. Sanacora, 2008, *Nature Rev. Drug Disc.* 7: 426-437).

5 El receptor NR2B contiene sitios de unión al ligando adicionales, además del glutamato. Los antagonistas de NMDA no selectivos, tales como cetamina, son bloqueadores de poros, que interfieren en el transporte de Ca^{++} a través del canal. En ensayos clínicos
10 en seres humanos, se demostró que la cetamina tiene propiedades antidepresivas rápidas y duraderas como fármaco i.v. Adicionalmente, se mantuvo la eficacia con infusiones repetidas e intermitentes de cetamina (Zarate et al., 2006, *Arch. Gen. Psychiatry* 63: 856-864). Sin
15 embargo, esta clase de fármacos tiene un valor terapéutico limitado, debido a sus efectos secundarios en el SNC, que incluyen efectos disociativos.

También se identificó el sitio de unión alostérico no competitivo en el dominio del N-terminal de
20 NR2B. En ensayos clínicos en seres humanos, los agentes que se fijan selectivamente a este sitio, tales como traxoprodil, exhibieron una respuesta antidepresiva sostenida y un perfil mejorado de efectos secundarios como fármaco i.v. (Preskorn et al., 2008, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 28: 631-637, y F. S. Menniti, et al.,
25

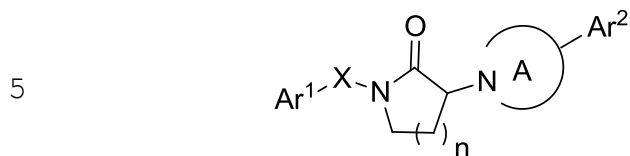
1998, CNS Drug Reviews, 4, 4, 307-322). Sin embargo, el desarrollo de fármacos de esta clase fue obstaculizado por una baja biodisponibilidad, una farmacocinética deficiente y la falta de selectividad contra otros
5 objetivos farmacológicos que incluyen el canal iónico hERG. El bloqueo del canal iónico hERG puede producir arritmias cardíacas, que incluyen taquicardia ventricular en entorchado (Torsades de pointe) potencialmente mortal, por eso la selectividad contra este canal es fundamental.
10 Por lo tanto, en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, sigue habiendo una necesidad clínica no satisfecha de desarrollar moduladores alostéricos negativos selectivos de NR2B eficaces que tengan un perfil de tolerabilidad favorable.

15 Los antagonistas del receptor NR2B se describieron en la publicación PCT WO 2009/006437.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos novedosos son ligandos para el receptor NR2B y pueden ser útiles para el tratamiento de
20 distintos trastornos del sistema nervioso central. Además, los compuestos brindan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, fijación, eficacia de inhibición, selectividad del objetivo, solubilidad,
25 perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

Breve Descripción de la Invención

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



I

en donde:

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

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

15 R es una porción de profármaco seleccionada del grupo que consiste en alquilésteres, ésteres de aminoácidos, alcoxiésteres, ácidos fosfónicos, alquilésteres fosfónicos, alcoxifosfonato ácido, alquilésteres de alcoxifosfonato, alquilcarabamatos, carbamatos de aminoácidos, fosforamidatos
 20 de alquilo, fosforamidatos de arilo y sulfamatos;

X es un enlace o alquileno C₁-C₃;

N es 1 o 2; y

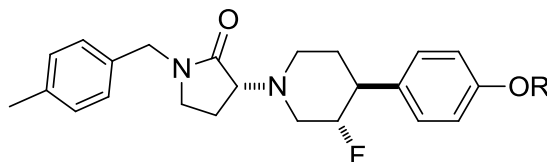
El anillo A es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homopiperidino u
 25 homopiperazino y se sustituye con 0-4 sustituyentes

seleccionados de halo, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

O una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula

5



en donde R es una porción de profármaco seleccionada del grupo que consiste en alquilésteres, ésteres de aminoácidos, alcoxiésteres, ácidos fosfónicos, alquilésteres fosfónicos, alcoxifosfonato ácido, alquilésteres de alcoxifosfonato, alquilcarbamatos, carbamatos de aminoácidos, fosforamidatos de alquilo, fosforamidatos de arilo y sulfamatos; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Métodos Sintéticos

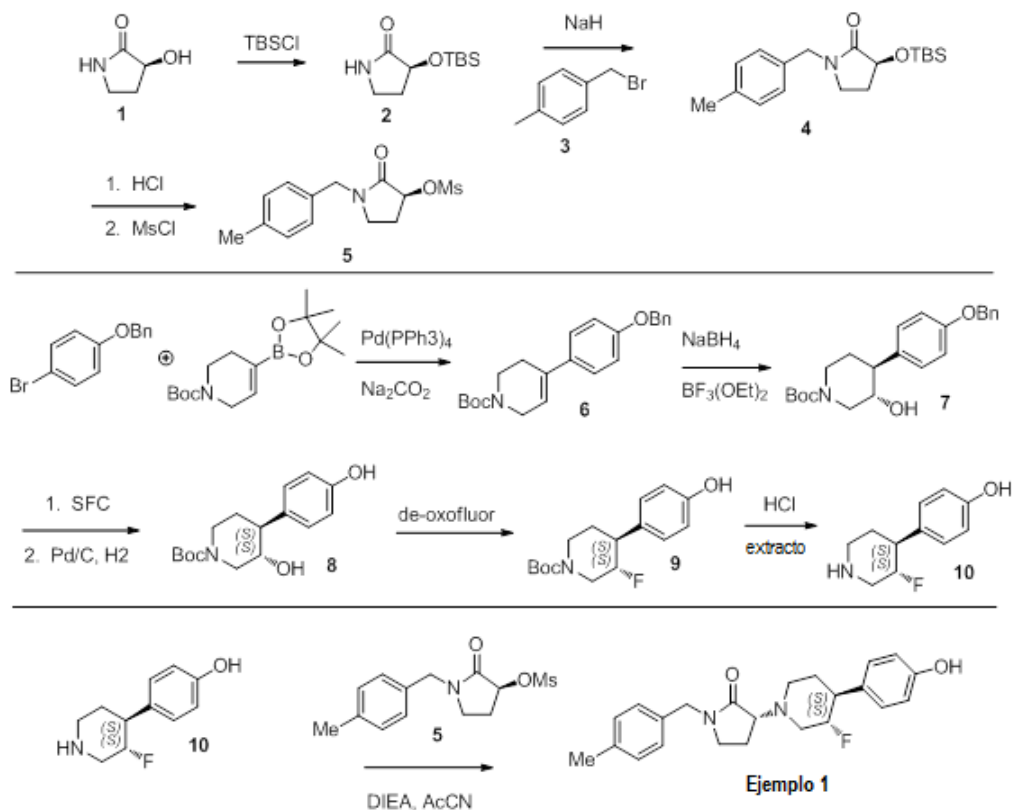
Los compuestos de la fórmula I pueden elaborarse mediante métodos conocidos en la técnica, que incluyen aquellos que se describen a continuación y las variaciones dentro del conocimiento en la técnica. Algunos reactivos e intermediarios son conocidos en la técnica. Otros reactivos e intermediarios se pueden elaborar mediante métodos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes de "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos tienen

por único objeto ilustrar cómo se elaboran los compuestos y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la especificación. Los siguientes métodos tienen fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los Esquemas de reacción abarcan variaciones razonables conocidas en la técnica.

El Esquema de reacción 1 muestra una síntesis efectiva del ejemplo 1, (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona. La hidroxilactama 1 está disponible comercialmente en forma ópticamente pura. Puede estar protegido y N-alquilado para formar lactama **4**. La desprotección y activación del grupo hidroxilo con metansulfonilcloruro produce la lactama **5**. En forma separada, el compuesto **6** se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el 4-benciloxibromobenceno comercial y el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo comercial. El tratamiento de **6** con borano preparado *in-situ* seguido de la oxidación da como resultado la formación del alcohol racémico trans **7**. El alcohol **7** se puede separar en los enantiómeros individuales, y el fenol se puede desenmascarar usando hidrogenación en condiciones estándares para preparar el fenol sustituido **8**. La fluorinación con el reactivo de-oxofluor proporciona

selectivamente el fluoruro de arilo trans **9**, y la desprotección del grupo Boc con ácido clorhídrico proporciona la piperidina como la sal de clorhidrato. La extracción simple en condiciones básicas proporciona la piperidina **10** como la base libre. La reacción cuidadosa de la piperidina **10** con la lactama **5** en condiciones levemente básicas proporciona (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, el compuesto del título del ejemplo 1.

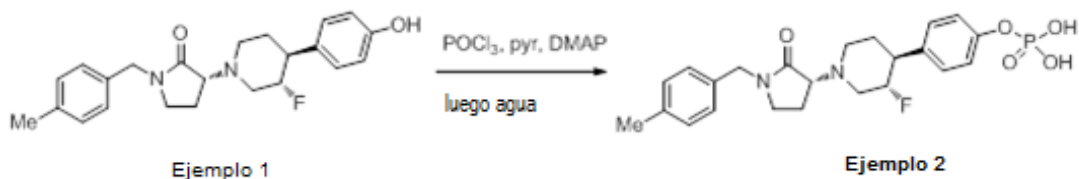
Esquema de reacción 1. Síntesis de (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del ejemplo 1 se puede transformar en una variedad de profármacos usando métodos conocidos en la técnica. Por eso, de conformidad con el Esquema de reacción 2, el tratamiento del fenol con POCl_3 , piridina y DMAP, y luego con hidrólisis acuosa, proporciona el ejemplo 2, el éster de fosfato diácido del ejemplo 1.

Esquema de reacción 2. Síntesis de ejemplo 2, el profármaco ácido fosfónico del compuesto del ejemplo 1.

10

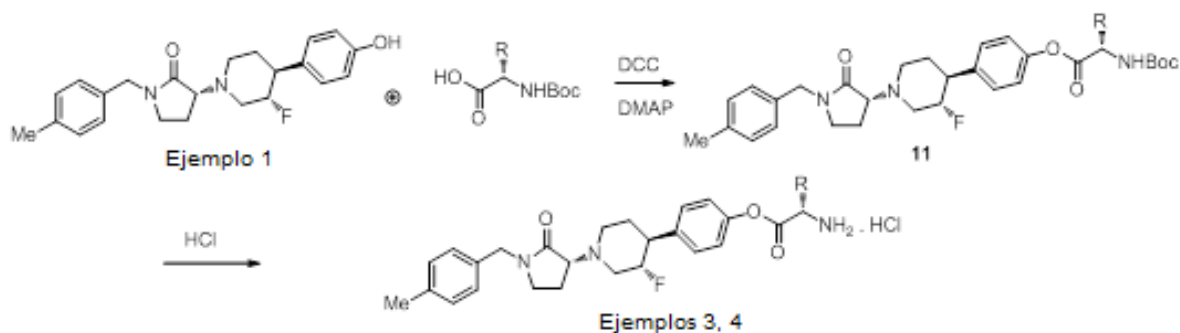


De manera similar, la reacción del compuesto del ejemplo 1 con un aminoácido protegido por Boc mediante el uso de una variedad de métodos conocidos en la técnica, pero preferentemente mediante el uso de diciclohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina, proporciona el éster **11**. La escisión del grupo Boc en ácido, preferentemente HCl , proporciona los ésteres que incluyen los compuestos de los ejemplos 3 y 4.

20

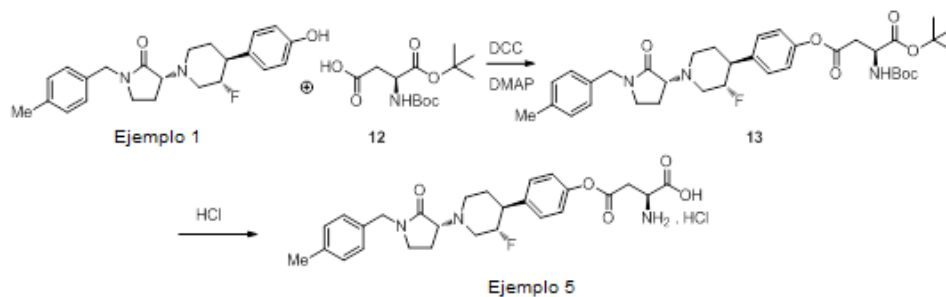
Esquema de reacción 3. Síntesis de profármacos de aminoácidos

25



De manera similar, el éster terc-butílico del ácido aspártico protegido por Boc (**12**) se puede acoplar, a través de la cadena lateral desprotegida, al compuesto del ejemplo 1 para proporcionar el éster **13**. La desprotección con HCl proporciona nuevamente el compuesto del ejemplo 5.

Esquema de reacción 4. Síntesis del profármaco de ácido aspártico con unión a través del ácido carboxílico de la cadena lateral



Descripción Detallada de la Invención

En general, las abreviaturas que se emplean en los Esquemas de reacción respetan las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas que se usan en la especificación y en los ejemplos se definen de la siguiente manera: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio;

"DMF" para n,n-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC" para t-butoxicarbonilo, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiamintetraacético; "Et₂O" para dietiléter; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBT" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₃SO₂-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "n" para normal, "m" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "kg/cm²" para kilogramos por centímetro cuadrado "conc." para concentrado, "sat." Para saturado, "mw" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "ms" o "esp. de masa"

para espectrometría de masa, "esi" para espectroscopía de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "DCM" para diclorometano, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "SFC" para cromatografía de fluido supercrítico, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, y "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

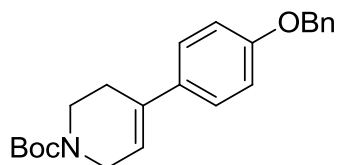
Los datos de LC/MS se obtuvieron usando las siguientes condiciones: condiciones a: columna Ascentis C18 50 x 2.1 mm, 2.7 µm mediante el uso de un gradiente de velocidad de flujo 1 ml/min de 0-100 % de b durante 1.7 minutos y luego 1.3 minutos a 100 % de b. Solvente a: 10 mM de NH₄COOH en agua:acetonitrilo (98:2); solvente b = 10 mM de NH₄COOH en agua:acetonitrilo (2:98).

Condiciones b: Phenomenex C18 2.0x 50 mm, columna de 5 µm mediante el uso de un gradiente de velocidad de flujo 0.8 ml/min de 0-100 % de b durante 4 minutos. Solvente a = 10

% de MeOH/90 % de agua/0.1 % de TFA, solvente b = 90 % de MeOH/10 % de agua/0.1 % de TFA.

Síntesis de intermediarios

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



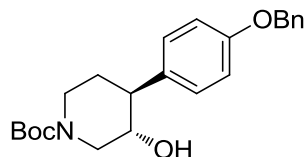
Una solución de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno
 10 comercial (104 g, 395 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo comercial (147 g, 474 mmol) en 1100 ml de acetonitrilo se purgó con nitrógeno durante 2 min. Se agregó agua (1100 ml), y luego carbonato de sodio
 15 (126 g, 1186 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (27,4 g, 23,7 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min, y luego se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 1 l de acetato de
 20 etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 250 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 200 ml de salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron al vacío para proporcionar un
 25 sólido blancuzco. El producto se purificó mediante

cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 129 g (88 %) del producto deseado. LC/MS TR (condiciones A) = 2.732 min, (M-H)⁺ = 364.0. RMN-¹H (300MHz, cloroformo-d)

5 δ 7.49 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J=10.7 hz, 2H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 6.03 - 5.87 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.05 (d, J=2.6 hz, 2H), 3.62 (t, j=5.7 hz, 2H), 2.49 (br. S., 2H), 1.49 (s, 9H).

Intermediario B. 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (+/-)-rel-(3S,4S)-terc-butilo

10



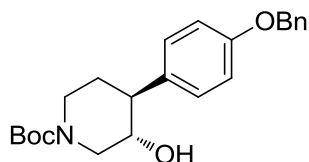
15 Se disolvió borohidruro de sodio (15.5 g, 410 mmol) en THF, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó trifluoro de boro eterato (52.3 ml, 424 mmol) a la solución, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Luego se agregó una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de

20 terc-butilo (50 g, 137 mmol, intermediario a) en 500 ml de THF, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se agregó lentamente una porción de agua de 100 ml a la mezcla (precaución: se observa

25 efervescencia). La mezcla se diluyó con 100 ml de etanol, y

se agregaron hidróxido de sodio (228 ml, 10 % de solución en agua, 0.684 mol) y peróxido de hidrógeno (20.5 ml, 0,684 mol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a 10 °C y se diluyó con 1 l de DCM. Luego, el pH se ajustó a 7 con 1.5 l de HCl 1.5 N. Luego, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con una adición de dos porciones de 500 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2 x 1 l de agua y 200 ml de salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido blancuzco. El sólido se trituroó con 500 ml de éter de petróleo y se aisló mediante filtración para obtener 46.5 gramos de producto (88 %, 99.0 % de pureza según HPLC). LC/MS TR (condiciones A) = 2.372 min, $(M+H)^+ = 382.0$. RMN- ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.0 hz, 2H), 6.92 (d, J=9.0 hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.5 hz, 1H), 4.10 (br. S., 1H), 3.94 (br. S., 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

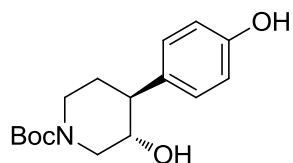
Intermediario C. 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo



4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *rel*-(3*S*,4*S*)-*terc*-butilo racémico (12 g, intermediario B) se separó en los enantiómeros individuales mediante cromatografía preparativa de fluido supercrítico en las siguientes condiciones: se utilizó un instrumento Thar SFC-250 con una columna Lux-Cellulose-2 (250 x 21 mm) de 5 µm que se eluyó con 60 % de CO₂ y 40 % de una solución de 0.3 % de dietilamina en metanol a una velocidad de flujo de 100.0 g/min. La muestra se inyectó a 74 mg/ml. Se realizó la SFC analítica en una columna Lux-Cellulose-2 (250 x 4.6 mm) de 5 µm que se eluyó con 55 % de CO₂ y 45 % de una solución de 0.3 % de dietilamina en metanol a una velocidad de flujo de 3.0 g/min. La recuperación fue de 50.0 g de pico 1 con un tiempo de retención de 2.49 minutos, que corresponde al 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo deseado. Los datos analíticos coincidieron con los del racemato.

Intermediario D. 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo

20

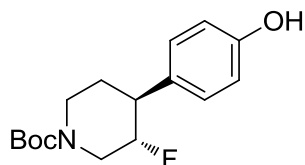


Una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (26 g, 67.8 mmol, intermediario C) en 260 ml de metanol se trató con

25

1.6 gramos de 10 % de paladio sobre carbón (13.6 mmol) en una botella de presión. Se introdujo hidrógeno a 0.02 kgf/cm² (50 psi), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró hasta
 5 obtener un producto crudo (18.9 g, 64.4 mmol), que fue lo suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS TR (condiciones B) = 2.970 min, (M+H con pérdida de *t*-butilo)⁺ = 238.0. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (br. S., 1H), 7.01 (d, J=8.5 hz, 2H), 6.65
 10 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.0 hz, 1H), 4.09 (br. S., 1H), 3.93 (br. S., 1H), 3.17 (s, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 1H), 2.34 (br. S., 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.44 (br. S., 1H), 1.42 (s, 9H).

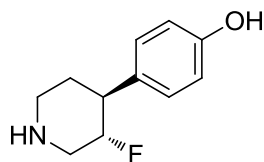
Intermediario E. 3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo



Una solución de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (15.5 g, 61.4 mmol, Intermediario D) en 270 ml de acetonitrilo se enfrió a 0 °C. A la
 20 solución agitada se agregó por goteo solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro al 50 % en tolueno (Deoxo-fluor, 58.4 ml, 159 mmol) a través de una ampolla de decantación durante 65 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó
 25 durante 30 min a 0 °C y luego se llevó a temperatura ambiente y

se agitó durante 2 h más. Luego se agregó una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml), y la mezcla se extrajo con dos porciones de 150 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1.5 kg de sílice) que se eluyó con un gradiente de 0-15 % de acetona en hexanos para obtener 11.9 g (75 %) del 3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-terc-butilo deseado. LC/MS RT (condiciones B) = 3.295 min, (M+H con pérdida de t-butilo y eliminación de flúor)⁺ = 220.0. RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.83 (dt, *J*=8.6, 2.0 Hz, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 2.88 - 2.68 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

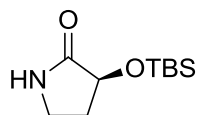
Intermediario F. 4-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol



Una solución de 3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-terc-butilo (12.0 g, 40.6 mmol, Intermediario E) en dioxano anhidro (80 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 40.6 ml, 162 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y luego se evaporó al vacío para obtener la sal de HCl

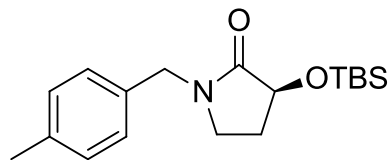
del producto deseado. Sin aislamiento adicional, la sal de HCl se suspendió en CHCl_3 y 80 ml de una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el compuesto del título (7.1 g, 36.4 mmol, 90 %). LC/MS RT (condiciones B) = 1.008 min, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 196.2$.

Intermediario G. (S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona



Una solución agitada de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona comercial (5 g, 49.5 mmol) en DCM (198 ml) se trató con DMAP (0.199 g, 1.632 mmol), imidazol (6.73 g, 99 mmol) y TBDMS-Cl (8.94 g, 59.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se concentró, y el producto de reacción crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que se eluyó con 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo. El producto deseado se aisló como un sólido blanco (8.1 g, 76%). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 216.2$. RMN- ^1H (400MHz, cloroformo-d) δ 6.40 (br. s., 1H), 4.26 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.36 (dtd, $J=12.7, 7.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (d, $J=7.0$ Hz, 6H).

Intermediario H. (S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



5

Se disolvió (S)-3-((*terc*-

butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (5 g, 23,22 mmol, Intermediario G) en THF anhidro (46.4 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno.

10 Luego se agregó hidruro de sodio (1.393 g, 34.8 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición por goteo de 1-(bromometil)-4-metilbenceno (5.37 g, 29.0 mmol) en THF anhidro (46.4 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se retiró el baño de

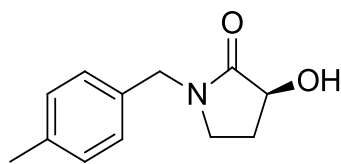
15 enfriamiento, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron (MgSO₄). La evaporación del

20 solvente al vacío produjo el producto crudo (9.6 g, aceite) que luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (330 g de sílice) que se eluyó con un gradiente de 0 % a 20 % de acetato de etilo en hexanos para obtener 6.53 g (88 %) del producto deseado. LC/MS (Condiciones B), RT = 4.320 min,

25 (M+H)⁺ = 320.3. RMN-¹H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.15 (s, 4H),

4.42 (s, 2H), 4.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.10 (dt, $J=9.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (dtd, $J=12.6, 7.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (d, $J=10.3$ Hz, 6H).

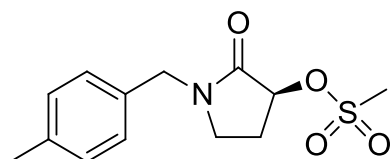
5 Intermediario I. (S)-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



10 Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 25.5 ml, 102 mmol) en una porción a una solución de (S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (6.53 g, 20.44 mmol, Intermediario H) en DCM anhidro (20.4 ml) a temperatura ambiente. Se observó una leve exotermia. La
15 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se evaporó al vacío. El residuo se absorbió en DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (50 ml), y luego la solución se secó en MgSO_4 y se concentró hasta obtener un residuo. El
20 producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (120 g de sílice) que se eluyó con un gradiente de 40 % a 100 % de acetato de etilo en hexanos para obtener 3.73 g (89 %) del producto deseado. LC/MS (Condiciones B), $R_T = 2.338$ min, $(M+H)^+ = 206.2$. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ
25 7.26 - 7.02 (m, 4H), 4.43 (d, $J=3.5$ Hz, 2H), 4.41 - 4.37 (m,

1H), 3.66 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.34 - 3.05 (m, 2H), 2.41 (dddd, $J=12.8, 8.4, 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.93 (dq, $J=12.8, 8.8$ Hz, 1H).

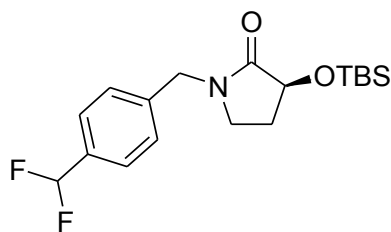
Intermediario J. Metansulfonato (S)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo



Se agregó trietilamina (0.509 ml, 3.65 mmol) se
 10 agregó a una solución enfriada de (S)-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0.5 g, 2.436 mmol, Intermediario I) en DCM anhidro (12.18 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó por goteo cloruro metansulfonilo (0.198 ml, 2.56 mmol), y la reacción se agitó
 15 a 0 °C durante 15 min antes de inactivarla con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y se evaporaron al vacío para obtener un
 20 sólido blanco (0.73 g), que luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (40 g de sílice) que se eluyó con un gradiente de 0 % a 50 % de acetato de etilo en hexanos para obtener 0,63 g (91 %) del producto deseado como un sólido blanco.

25 Intermediario K. (S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-

1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona



5

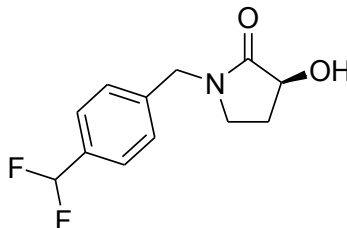
Una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (232 mg, 5,31 mmol) se agregó a una solución agitada de (S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (762 mg, 3,54 mmol, Intermediario G) en THF (7 ml) a 0 °C. Después de 15 min, una solución de 1-(bromometil)-4-(difluorometil)benceno (980 mg, 4.43 mmol) en THF (7 ml) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con varios gramos de pelotillas de hielo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado (440 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco: LCMS (M+H)⁺ 356.3; RMN-¹H (500MHz, cloroformo-d) δ 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.65 (br. t, J=1.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.38 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J=9.7, 8.7, 3.4 Hz, 1H), 3.13 (dt, J=9.7, 7.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m,

25

1H), 0.96 (br. s., 9H), 0.22 - 0.20 (m, 3H), 0.20 - 0.18 (m, 3H).

Intermediario L. (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona

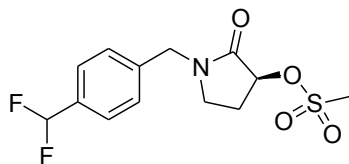
5



Una solución de HCl 4 M en dioxano (0.62 ml, 2.5 mmol) se agregó a una solución agitada de (S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (440 mg, 1.24 mmol, Intermediario K) en diclorometano (1.24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto deseado (368 mg, rendimiento cuantitativo): LC-MS (M+H)⁺ 242.1.

Intermediario M. Metansulfonato de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo

20

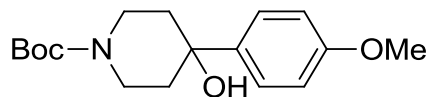


Se agregaron trietilamina (0.319 ml, 2.29 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.131 ml, 1.68 mmol) a una solución agitada de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (368 mg, 1.53 mmol, Intermediario L)

25

en diclorometano (7.63 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio al 10 %, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (322 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco: LC-MS (M+H)⁺ 320.1; RMN-¹H (500MHz, cloroformo-d) δ 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 6.67 (br. t, J=1.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=8.2, 7.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (dt, J=9.9, 7.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.27 (ddt, J=13.9, 8.9, 7.1 Hz, 1H).

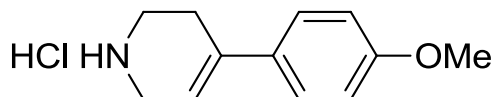
Intermediario N. 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo comercial (2.0 g, 10.0 mmol) y dietiléter (30 ml) se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se agregó por goteo una solución de bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0.5 M en dietiléter, 30 ml, 15 mmol). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se

agitó durante 2 h. Luego se inactivó lentamente con 150 ml de agua helada, y la mezcla de reacción se extrajo con 3 x 150 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30:70 acetato de etilo:hexano) para obtener el producto deseado (3.0 g, 100 % de rendimiento): LC-MS(ES-API): m/z 305.5 (M-H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (q, J=1.0 Hz, 2H), 6.86 (q, J=1.0 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.82 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (br. s, 2H), 1.75 (td, J=12.9, 4.8 Hz, 2H), 1.56 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

Intermediario O. Clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



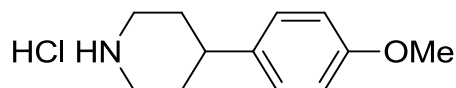
15

Una mezcla de 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 2.27 mmol, Intermediario N) y HCl en dioxano (4.0 ml, 16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La masa cruda se concentró al vacío, y el residuo sólido se lavó con 3 x 10 ml de DCM para eliminar impurezas no polares. La sal deseada se recolectó como un sólido fino (480 mg, 93 %). LCMS (ES-API) m/z 190.2 (M+H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.08 - 5.98 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.52 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.47

25

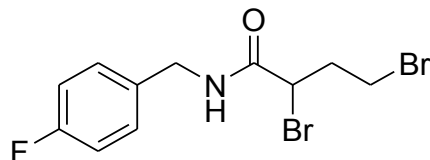
- 2.37 (m, 1H).

Intermediario P. Clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)piperidina



A una solución agitada de 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, HCl (3.00 g, 13.3 mmol, Intermediario O) en metanol (20 ml), se agregó 10 % de paladio sobre carbón (1.4 g), y la mezcla de reacción se agitó a 20 psi de hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó con acetato de etilo, y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para obtener un sólido blanco (2.0 g, 70 % de rendimiento): LCMS (ES-API), m/z 192.1 (M+H)⁺; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 - 8.36 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.07 - 2.87 (m, 4H), 2.87 - 2.65 (m, 4H).

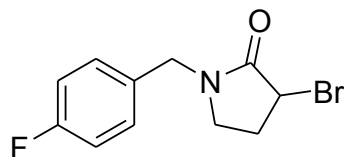
Intermediario Q. 2,4-dibromo-N-(4-fluorobencil)butanamida



Se agregaron TEA (8.91 ml, 63.9 mmol) y cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (5.07 ml, 38.4 mmol) secuencialmente a la solución de (4-fluorofenil)metanamina comercial (4.0 g,

32.0 mmol) en dietiléter (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h más. La mezcla de reacción se filtró. Los sólidos se lavaron con dietiléter. El filtrado se concentró al vacío para obtener una mezcla cruda que contiene 2,4-dibromo-*N*-(4-fluorobencil)butanamida (8.0 g, 71 % de rendimiento): LCMS (ES-API), m/z 354, 356 ($M+H$)⁺.

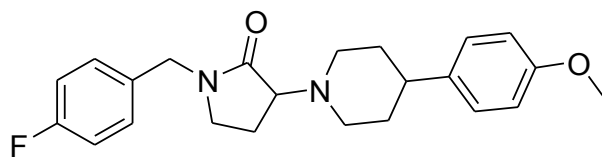
Intermediario R. 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona



Una dispersión al 60 % de NaH en aceite mineral (1.70 g, 42,5 mmol) se agregó a una solución agitada de 2,4-dibromo-*N*-(4-fluorobencil)butanamida (10.0 g, 28.3 mmol, Intermediario Q) en THF (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con hielo y se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego con solución de salmuera. La capa orgánica estuvo sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado (5.90 g, 64 % de rendimiento): LCMS (ES-

API), m/z 272.4, 274.3 ($M+H$)⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm
 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 1 H) 3.27 (dd, $J=7.78$,
 3.26 Hz, 2 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 4.73
 (dd, $J=7.03$, 3.01 Hz, 1 H) 7.04 - 7.35 (m, 4 H).

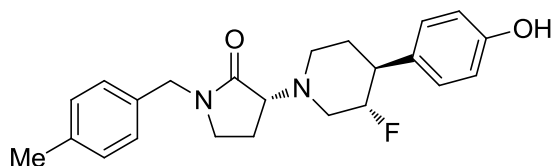
5 Intermediario S. 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



10 Se agregó TEA (0.768 ml, 5.51 mmol) a una solución
 agitada de 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (0.3 g,
 1.10 mmol, Intermediario R) y clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)piperidina (0.276 g, 1.213 mmol, Intermediario P)
 en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se selló y se
 15 calentó en un microondas para química a 100 °C durante 1 h.
 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se
 concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla
 orgánica se lavó con agua y solución de salmuera. La capa
 orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se
 20 concentró al vacío para obtener una mezcla cruda que contenía
 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-
 il)pirrolidin-2-ona (0.35 g, 83 % de rendimiento): LCMS (ES-
 API), m/z 383.2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 1. (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-
 25

ona



5 Una solución de 4-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (7.10 g, 36.4 mmol, Intermediario F) y DIEA (16 ml, 92 mmol) en 100 ml de acetonitrilo se calentó a 80 °C. Esta solución se trató por goteo con una solución de metansulfonato de (*S*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo

10 (10.5 g, 37.0 mmol, Intermediario J) en acetonitrilo (80 ml) durante un período de 4 horas. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, y el volumen se redujo mediante evaporación giratoria hasta

15 80 ml. Luego se agregó una solución saturada de NH₄Cl (100 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante

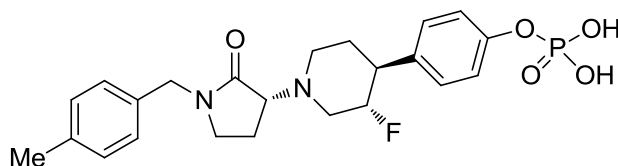
20 cromatografía de gel de sílice (750 g de gel de sílice) que se eluyó con un gradiente de 0 % a 20 % de solvente B en solvente A, en donde el solvente B = 20 % metanol/DCM y el solvente A = DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron. La evaporación de los solventes produjo 9.3

25 gramos del producto deseado con 97 % de pureza según el

análisis mediante LC/MS (condiciones B). El producto así
obtenido (8.5 g) se suspendió en acetona:hexano (1:5, 200
ml), y el producto sólido se aisló mediante filtración y se
secó al aire. El análisis cuidadoso mediante SFC mostró la
5 presencia de una impureza de 2.1 % en el producto. Usando una
columna Cell4 0.46 X 25 cm de 5 μ m que se eluyó con 45 % de
metanol en CO₂ a 3 ml/min, el producto deseado se eluyó a
3.800 minutos, y la impureza no deseada se eluyó a 4.848
minutos. El producto se purificó adicionalmente mediante
10 cromatografía SFC usando una columna Cell4 3 X 25 cm de 5 μ m
a 150 ml/min, inyectando 1.5 ml de una solución de 80 mg/ml.
La concentración de las fracciones activas produjeron 7.82
gramos (20.4 mmol, 56 %) de >99.7 % del Ejemplo 1 puro como
un polvo blanco. LC/MS (Condiciones B), RT = 2.512 min,
15 (M+H)⁺ = 383.3. RMN-¹⁹F δ -182.83. RMN-¹H (400MHz, cloroformo-
d) δ 7.20 - 7.08 (m, 6H), 6.98 - 6.78 (m, 2H), 5.68 (s, 1H),
4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 3.68 (t, J=8.8 Hz,
1H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.82 (d,
J=10.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (td, J=9.9, 3.6 Hz,
20 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H).
RMN-¹³C (101MHz, cloroformo-d) δ 172.4, 154.9, 137.5, 133.3,
133.0, 129.5, 128.7, 128.3, 115.5, 92.6, 90.8, 65.0, 54.4,
54.2, 48.7, 48.0, 47.8, 46.8, 43.7, 31.7, 31.6, 21.1, 19.6.

Ejemplo 2. Fosfato diácido de 4-((3S,4S)-3-fluoro-
25 1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-

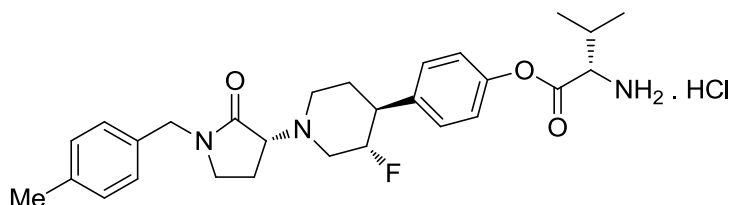
il) fenilo.



5 A una suspensión de (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0.261 mmol, Ejemplo 1) en 10 ml de diclorometano se agregaron piridina (0.106 ml, 1.31 mmol) y DMAP (160 mg, 1.31 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C. A la
10 solución enfriada se agregó por goteo POCl₃ (0.122 ml, 1.31 mmol), y luego la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó agua (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1.5 h. Las capas luego se separaron, y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta
15 secarse. El producto crudo se purificó mediante HPLC en una columna Symmetry C8 (300 X 17 mm) de 7 mM que se eluyó con un gradiente de 20 % de B a 50 % de B durante 7 minutos a 15 ml/min, en donde el solvente A = 10 mM de acetato de amonio en agua pH 4.5 y el solvente B = acetonitrilo. La RT del
20 producto = 2.2 min. El producto deseado (5.8 mg, 4.7 %) se aisló de las fracciones adecuadas mediante liofilización como un sólido blanco. LCMS (Condiciones A) RT = 1.720 min, (M+H)⁺ = 463.2. RMN-¹H (400MHz, metanol-d₄) δ 7.29 - 7.16 (m, 8H), 4.74 (br. s., 1H), 4.61 - 4.34 (m, 2H), 4.01 (t, J=8.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (br. s.,
25

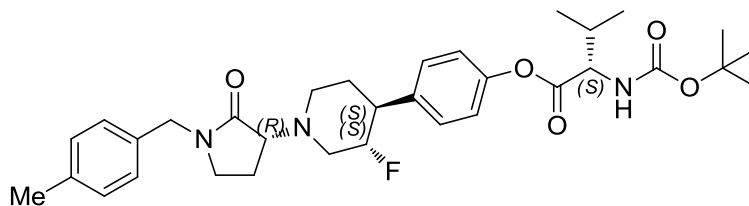
2H), 2.79 (br. s., 2H), 2.34 (s, 4H), 2.18 (br. s., 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.83 (br. s., 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, metanol-d₄) δ -185.143. RMN-³¹P (162 MHz, metanol-d₄) δ -4.260.

Ejemplo 3. Clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato
5 de (S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo.



10

Etapa 3A. 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo.



15

A una solución de (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0.02 g, 0.052 mmol, Ejemplo 1) en DCM (3 ml), se
20 agregó ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (0.059 g, 0.272 mmol) y luego DCC (0.032 g, 0.157 mmol) y DMAP (6.39 mg, 0.052 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agregó agua (10 ml), y las capas se separaron. La
25 capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), y las capas

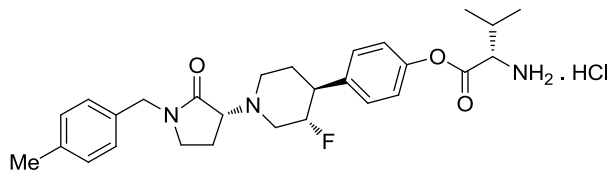
orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron hasta obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa que se eluyó con 35 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener

5 el producto purificado 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (*S*)-4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo (27 mg, 79%). LC/MS (Condiciones A) RT = 2.523 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 582.2$. RMN- ^1H (400MHz, metanol- d_4) δ 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.18 (s, 4H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.80 - 4.59 (m, $J=10.0, 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=8.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 2.86 - 2.61 (m, 2H), 2.47 (td, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.34

10 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.88 (dd, $J=9.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.74 (dt, $J=13.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.09 (dd, $J=10.0, 7.0$ Hz, 6H). RMN- ^{19}F (376 MHz, metanol- d_4) δ -184.32.

Etapa 3B. Clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato

20 de (*S*)-4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo.



25 A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-

metilbutanoato de (S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo

(0.025 g, 0.043 mmol) en DCM (1,5 ml) a -20 °C, se agregó HCl en dietiléter (2.5 ml, 2.50 mmol, 1.0 M). La mezcla de

5 reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 10 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 19 h.

Luego, el solvente se retiró al vacío para obtener a un semisólido amarillo pálido. Luego, el producto crudo se purificó mediante RP-HPLC en una columna Sunfire C18 (250 X

10 20 mm) de 5 µm usando un gradiente de 10 % de solvente B a 75 % de solvente B durante 12 minutos a 15 ml/min, en donde

el solvente A = 0.05 % de HCl en agua y el solvente B = acetonitrilo. Las fracciones activas se concentraron mediante liofilización para obtener 10.2 mg (44 %) de clorhidrato de

15 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo,

el compuesto del título del Ejemplo 2 como un sólido blancuzco. LC-MS (método A) RT = 2.20 min, (M+H)⁺ = 482.2.

RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 - 8.78 (m, 3 H) 7.38 -

20 7.46 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.18 (s, 4 H) 5.04 -

5.26 (m, 1 H) 4.42 (d, J=9.54 Hz, 3 H) 4.17 - 4.23 (m, 2 H)

3.29 - 3.40 (m, 4 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 2.30 (s, 6 H) 2.04

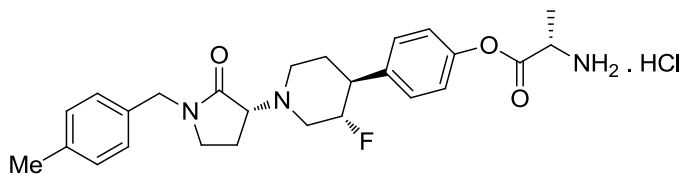
- 2.19 (m, 2 H) 1.11 (dd, J=12.55, 7.03 Hz, 6 H). RMN-¹⁹F (376

MHz, DMSO-d₆) δ -183.904.

25 Ejemplo 4. Clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-

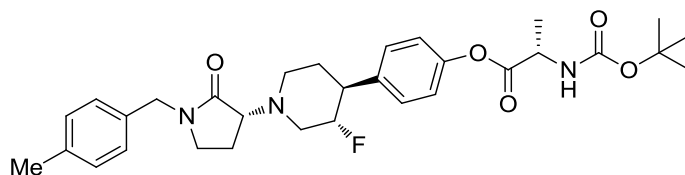
4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo

5



Etapa 4A. 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (*S*)-4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo

10



15

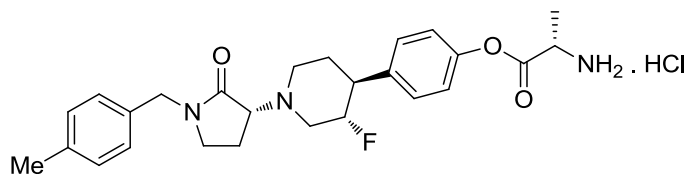
20

25

A una solución de (*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0.03 g, 0.078 mmol, Ejemplo 1) en DCM (5 ml) se agregó ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0.077 g, 0.408 mmol) y luego DCC (0.049 g, 0.235 mmol) y DMAP (9.58 mg, 0.078 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agregó agua (15 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron hasta obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa que se eluyó con 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el producto purificado 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de

(S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo (0.032 g, 0.058 mmol, 74 % de rendimiento) como un semisólido blancuzco. LC-MS (método A) RT = 2.40 min, (M+H)⁺ = 554.2. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, J=8.5 Hz, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 4H), 7.07 - 6.98 (m, J=8.5 Hz, 2H), 4.62 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.58 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.93 (dd, J=12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.39 (d, J=2.5 Hz, 3H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -180.172.

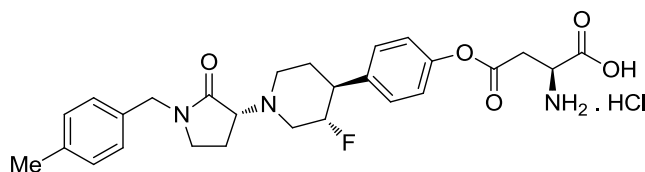
Etapa 4B. Clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo



A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo (0.032 g, 0.058 mmol) en DCM (2 ml) a -20 °C se agregó HCl en dietiléter (2.0 ml, 2.0 mmol, 1.0 M). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente

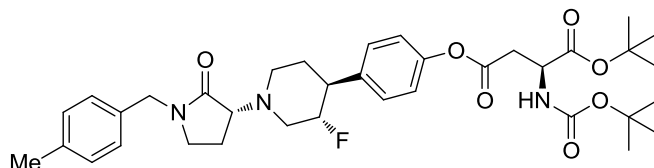
durante 10 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Luego, el solvente se retiró al vacío para obtener a un semisólido amarillo pálido. Luego, el producto crudo se purificó mediante RP-HPLC en una columna Kinetex C18 (250 X 20 mm) de 5 μ m usando un gradiente de 10 % de solvente B a 40 % de solvente B durante 7 minutos a 15 ml/min, en donde el solvente A = 0.05 % de HCl en agua y el solvente B = acetonitrilo. Las fracciones activas se concentraron mediante liofilización para obtener 4.7 mg (16%) de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo, el compuesto del título del Ejemplo 4 como un sólido blancuzco. LC-MS (método A) RT = 1.762 min, (M+H)⁺ = 454. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 6H), 5.10 - 4.85 (m, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 4H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.34 - 3.18 (m, 4H), 3.06 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -183.778.

Ejemplo 5. Clorhidrato del ácido (S)-2-amino-4-(4-((3S,4S)-3-fluoro-1-((R)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenoxi)-4-oxobutanoico



Etapa 5A. 4-(4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenil) 2-((terc-butoxicarbonil)amino)succinato de (*S*)-1-terc-butilo

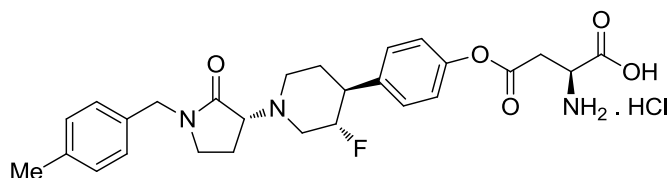
5



A una solución de (*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0.03 g, 0.078 mmol) en DCM (5 ml), se agregó ácido (*S*)-4-(terc-butoxi)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoico (0.118 g, 0.408 mmol) y luego DCC (0.049 g, 0.235 mmol) y DMAP (9.58 mg, 0.078 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se agregó agua (15 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron hasta obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa que se eluyó con 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el producto purificado (37 mg, 68 %) como un sólido blancuzco. LC-MS (método A) RT = 2.55 min, (M+H)⁺ = 654,4. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 6.98 (m, 6H), 4.82 - 4.53 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 2H), 4.11 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.58 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 3.02 (dd, *J*=16.1, 6.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J*=15.8, 7.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.38 - 2.31

(m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.74 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -180.707.

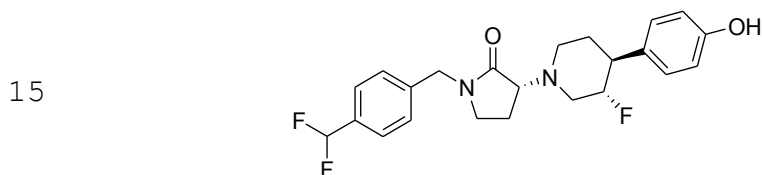
Etapa 5B. Clorhidrato del ácido (S)-2-amino-4-(4-
 5 ((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenoxi)-4-oxobutanoico



10 A una solución de 4-(4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenil) 2-((terc-butoxicarbonil)amino)succinato de (*S*)-1-terc-butilo (0.032 g, 0.049 mmol) en DCM (2 ml) a -20 °C se agregó HCl en dietiléter (2.0 ml, 2.0 mmol, 1.0 M). La mezcla de reacción
 15 se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 10 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Luego, el solvente se retiró al vacío para obtener a un semisólido amarillo pálido. Luego, el producto crudo se purificó mediante RP-HPLC en una columna YMC Triart C18 (150 X 19 mm)
 20 de 5 μm usando un gradiente de 10 % de solvente B a 40 % solvente B durante 7 minutos a 15 ml/min, en donde el solvente A = 0.05 % de HCl en agua y el solvente B = acetonitrilo. Las fracciones activas se concentraron mediante liofilización para obtener 17 mg (57 %) de clorhidrato del
 25 ácido (S)-2-amino-4-(4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-

metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenoxi)-4-oxobutanoico, el compuesto del título del Ejemplo 5 como un sólido blancuzco. LC-MS (método A) RT = 1.808 min, (M+H)⁺ = 498.2 RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21
 5 - 7.03 (m, 8H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.72 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 4.10 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.33 - 3.10 (m, 5H), 3.04 (br. s., 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 1H).
 10 RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -180.707.

Ejemplo 6. (R)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



Una solución de metansulfonato de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (500 mg, 1.57 mmol, Intermediario M) en 5.0 ml de acetonitrilo se agregó
 20 por goteo durante 1.5 h a una mezcla agitada de 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol, clorhidrato (363 mg, 1.57 mmol, Intermediario F) y N,N-diisopropiletilamina (1.09 ml, 6.26 mmol) en 5.0 ml de acetonitrilo que se mantuvo a 85 °C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción
 25 se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se

concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para obtener una mezcla diastereomérica (epimerización parcial del estereocentro de lactama) de 1-(4-

5 (difluorometil)bencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (235 mg, 35 % de rendimiento). Una muestra de la mezcla diastereomérica (780 mg) se separó mediante SFC quiral preparativa (columna = Lux Cellulose-2 (21 x 250 mm, 5 μ m); solvente isocrático = 20 %

10 de metanol (con 15 mM de amoníaco)/80 % de CO₂; temp = 35 ° C; velocidad de flujo = 60 ml/min; volumen de inyección = 1.0 ml (~20 mg/ml en MeOH) apilados en intervalos de 13 min; λ = 210 nm; pico 1 = 19.6 min, pico 2 = 24.5 min) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 6 (pico-1, 389 mg) y

15 (*S*)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (pico 2, 242 mg). Datos para el Ejemplo 6: LC-MS *m/z* 419.3 (*M*+*H*⁺); RMN-¹H (500MHz, cloroformo-*d*) δ 7.50 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H),

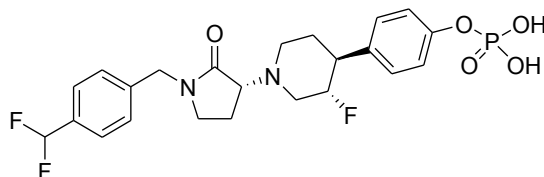
20 6.65 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.77 - 4.43 (m, 3H), 3.68 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.85 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (td, *J*=9.9, 4.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.04 (dq, *J*=13.0, 8.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H)). La

25 configuración relativa y absoluta del Ejemplo 114, **P-1** se

confirmó mediante análisis de rayos X de cristal único.

Ejemplo 7. Fosfato diácido de 4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo.

5



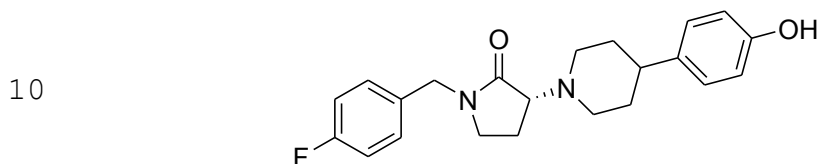
A una suspensión de (*R*)-1-(4-

(difluorometil)bencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-

10 hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0.239 mmol, del Ejemplo 6) en diclorometano (10 ml) se agregó trietilamina (0.233 ml, 1.67 mmol) a -20 °C. A una solución fría se agregó POCl₃ (0.111 ml, 1.20 mmol) a -20 °C, y luego la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 horas a -20 °C. Se
15 agregó agua (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna LUNA C8 (250 mm x
20 19 mm ID) de 5 µm que se eluyó con un gradiente del solvente A = 10 mM de acetato de amonio en agua pH 4.5 y el solvente B = acetonitrilo. El compuesto del título del Ejemplo 7 (21 mg, 18 %) se aisló de las fracciones adecuadas mediante liofilización como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 499.2;
25 RMN-¹H (400MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.55 (d, *J*=8.03 Hz, 2 H)

7.41 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.21 (s, 4 H) 6.62 - 6.92 (m, 1 H)
 4.51 - 4.64 (m, 3 H) 3.76 (t, $J=8.78$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.51 (m,
 1 H) 3.36 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 1 H) 2.81 (br.
 s., 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 2.48 (td,
 5 $J=9.91$, 4.77 Hz, 1 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 2.06 - 2.15 (m, 1
 H) 1.80 - 1.89 (m, 2 H).

Ejemplo 8. (R)-1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona

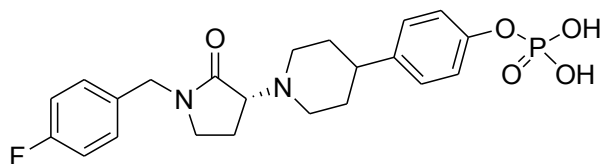


A una solución de 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (3 g, 7.9 mmol, Intermediario S) en diclorometano seco (100 ml) en una
 15 atmósfera de N_2 a -78 °C se agregó tribromuro de boro 1 M en diclorometano (39 ml, 39 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 h, con agitación. La reacción se inactivó con agua (30 ml), y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se concentró. El
 20 producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice usando 15 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona racémica (2.1g, 73 % de rendimiento);
 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.49 - 1.74 (m, 4 H) 1.90 -
 25 2.11 (m, 2 H) 2.24 - 2.42 (m, 2 H) 2.65 - 2.80 (m, 2 H) 2.99

- 3.23 (m, 3 H) 3.40 - 3.54 (m, 1 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H)
 6.61 - 6.70 (m, 2 H) 6.95 - 7.04 (m, 2 H) 7.17 - 7.31 (m, 4
 H) 9.10 - 9.16 (m, 1 H). LCMS (ES-API) 369.2 m/z (M+H)⁺. Una
 porción del racemato (40 mg) se separó mediante SFC en una
 5 columna Chiralpak-IA 250 mm X 4,6 mm de 5 µm que se eluyó con
 35 % de solvente B, en donde el solvente A = CO₂ y solvente B
 = 0.3 % de DEA en metanol a un flujo total de 3 ml/min. El
 pico **1** mostró un RT de 4.35 min (11 mg), y el pico **2** mostró
 un RT de 6.29 min (13 mg). Datos para el Ejemplo 8 (pico **2**):
 10 LC/MS (M+H)⁺ = 369.2; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 -
 1.59 (m, 1 H) 1.65 - 1.75 (m, 1 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 2.03
 - 2.12 (m, 1 H) 2.24 - 2.43 (m, 1 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H)
 2.72 - 2.85 (m, 2H) 2.96 - 3.05 (m, 2 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H)
 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 4.23 - 4.50 (m, 2 H) 6.58 - 6.71 (m, 2
 15 H) 6.96 - 7.10 (m, 2 H) 7.15 - 7.21 (m, 2 H) 7.26 - 7.34 (m,
 2 H) 9.06 - 9.19 (m, 1 H).

Ejemplo 9. Fosfato diácido de (R)-4-(1-(1-(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo

20



Se agregó oxicloruro de fósforo (1.27 ml, 13.6
 mmol) a un matraz de fondo redondo cargado con THF (10 ml).
 La solución se enfrió por debajo de 0 °C usando un baño de
 25 hielo/metanol. Se agregó una suspensión de (R)-1-(4-

fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-
2-ona (1.00 g, 2.71 mmol, Ejemplo 8) en THF (18 ml). Después
de 5 min, se agregó lentamente trietilamina (0.946 ml, 6.79
mmol) a una temperatura de baño por debajo de 5 °C. La mezcla
5 de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min. Se agregó por
goteo una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (8.69 ml,
8.69 mmol). El pH que se midió fue de ~0. La mezcla se
calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La
mezcla de reacción cruda se concentró al vacío a < 30 °C para
10 obtener una solución transparente. La solución se trituró con
NaOH acuoso 1 N a pH ~1. La mezcla se enfrió en un baño de
hielo. Un semisólido precipitó. Se decantó todo el líquido.
El semisólido se suspendió en 90 % de etanol y luego se
recolectó mediante filtración al vacío. Se prevé que el
15 producto es la sal de HCl de fosfato diácido de (R)-4-(1-(1-(
(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo
(560 mg, 42 %). Una solución de 25 % de metóxido de sodio en
metanol (250 mg, 1.16 mmol) se agregó a una suspensión de
fosfato diácido de (R)-4-(1-(1-(4-fluorobencil)-2-
20 oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo, HCl (560 mg, 1.16
mmol) in metanol. La mezcla se agitó hasta quedar
transparente y luego se concentró al vacío. El residuo se
disolvió en 90 % de etanol/agua y se enfrió en el congelador.
El precipitado sólido se recolectó mediante filtración al
25 vacío. El sólido se secó en alto vacío para obtener el

compuesto del título del Ejemplo 9 (230 mg, 19 % de rendimiento): LC/MS (M+H)⁺ = 449.2; RMN-¹H (500MHz, metanol-d₄) δ 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 3.61 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.75 (td, J=11.1, 3.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 4H); RMN-³¹P (202 MHz, metanol-d₄) δ ppm -3.38.

Métodos biológicos

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

Para la preparación de membrana, los prosencéfalos de ratas se descongelaron en hielo durante 20 minutos en un amortiguador de homogeneización compuesto de 50mM de KH₂PO₄ (pH ajustado a 7.4 con KOH), 1mM de EDTA, 0.005 % Triton X

100 y cóctel inhibidor de proteasas (Sigma Aldrich). Los cerebros descongelados se homogeneizaron usando un homogeneizador Dounce y se centrifugaron a 48000 X g durante 20 min. La pelletilla se volvió a suspender en un amortiguador
5 helado y se homogeneizó nuevamente usando un homogeneizador Dounce. Posteriormente, el homogenado se dividió en alícuotas, se congeló de manera instantánea y se almacenó a -80 °C durante no más de 3-4 meses.

Para realizar el ensayo de unión por competencia,
10 el homogenado de membrana descongelado se agregó a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (20 µg/pocillo). Los compuestos experimentales se diluyeron en serie en 100 % de DMSO y se agregaron a cada fila de la placa de ensayo para alcanzar las concentraciones deseadas del compuesto,
15 manteniendo la concentración de DMSO en la placa de ensayo a 1.33 % de volumen de reacción final. Luego, se agregó ³H Ro 25-6981 (4 nM) a la placa de ensayo. Después de la incubación durante 1 h a temperatura ambiente, el radioligando fijado a la membrana se colocó en placas de filtro GF/B (tratado con
20 0.5 % de PEI durante 1 h a temperatura ambiente). Las placas de filtro se secaron a 50 °C durante 20 min, se incubaron con MicroScint 20 durante 10 minutos y, finalmente, los recuentos se leyeron en TopCount (Perkin Elmer). La fijación no específica se determinó usando MK-0657 (la preparación de
25 este compuesto se describe en el Ejemplo 1 en WO 2004 108705

(40 μ M). Los valores CPM se convirtieron a % de inhibición, y se representaron las curvas de respuesta-concentración usando software a medida. Cada experimento se repitió al menos dos veces para obtener los valores K_i de unión finales para compuestos experimentales. Mediante este ensayo, el compuesto del Ejemplo 1 mostró un K_i de unión de 4 nM, el compuesto del Ejemplo 6 mostró un K_i de unión de 4 nM, el compuesto del Ejemplo 8 mostró un K_i de unión de 1.4 nM.

Ensayo de ocupación ex vivo Este ensayo demuestra

que el compuesto del Ejemplo 1 ocupa receptores del subtipo NR2B que se encuentran en el cerebro en animales después de la dosificación. Los ratones macho CD-1 de 7-9 semanas de edad recibieron dosis por vía intravenosa en un vehículo que consistía en 10 % de dimetilacetamida, 40 % de PEG-400, 30 % de hidroxipropilbetaciclodextrina y 30 % de agua con compuestos experimentales, y los prosencéfalos se recolectaron 15 minutos después de la dosificación mediante decapitación. Las muestras de cerebro se congelaron inmediatamente de manera instantánea y se almacenaron a -80 °C. Al día siguiente, las muestras de cerebro dosificadas se descongelaron en hielo durante 15-20 minutos y luego se homogeneizaron usando Polytron durante 10 segundos en un amortiguador de homogeneización helado compuesto de 50 mM de KH_2PO_4 (pH ajustado a 7.4 con KOH), 1mM de EDTA, 0.005 % de Triton X 100 y cóctel inhibidor de proteasas (Sigma Aldrich).

Los homogenados crudos se homogeneizaron adicionalmente usando un homogeneizador Dounce, y las alícuotas de membrana homogenizadas de todos los animales se congelaron de manera instantánea y se almacenaron a -80°C hasta el siguiente uso.

5 El proceso de homogeneización completo se realizó en hielo.

Para determinar la ocupación, los homogenados de membrana, en primer lugar, se descongelaron en hielo y luego se homogeneizaron usando una aguja de calibre 25. La membrana homogeneizada (6.4 mg/ml) se agregó a una placa con 96
10 pocillos, y luego se agregó ^3H Ro 25-6981 (6 nM). La mezcla de reacción se incubó durante 5 minutos en un agitador a 4°C y luego se colocó en placas de filtro GF/B (tratada con 0.5 % de PEI durante 1 h a temperatura ambiente). Las placas de filtro se secaron a 50°C durante 20 min, se incubaron con
15 MicroScint 20 durante 10 minutos y se leyeron en TopCount (Perkin Elmer). Cada grupo de dosis o de compuestos consistía en 4-5 animales. El grupo de control de animales recibió una dosis solo con vehículo. Se agregó membrana de cada animal por triplicado a la placa de ensayo. La fijación no
20 específica se determinó usando 10 μM de Ro 25-6981 que se agregaron a los pocillos que contenían los homogenados de membrana de los animales que recibieron dosis con vehículo. Los recuentos/minuto específicos se convirtieron a % de ocupación en cada dosis de un compuesto para cada animal
25 usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de ocupación (animal A)} = 100 - \left(\frac{\text{CPM específico del animal A}}{\text{CPM promedio del grupo de control}} \times 100 \right)$$

Mediante este procedimiento, el compuesto del Ejemplo 1 mostró 95 % de ocupación del receptor NR2B después de una dosis i.v. de 3 mg/kg. Los niveles de fármacos se determinaron mediante espectroscopía de masa en la forma habitual. Los niveles de fármacos en plasma sanguíneo fueron de 1106 nM en esta dosis, y los niveles de fármacos en tejido cerebral homogeneizado fueron de 1984 nM. El compuesto del Ejemplo 6 mostró 97% de ocupación del receptor NR2B después de una dosis i.v. de 3 mg/kg. Los niveles de fármacos en plasma sanguíneo fueron de 1800 nM en esta dosis, y los niveles de fármacos en tejido cerebral homogeneizado fueron de 2200 nM. El compuesto del Ejemplo 8 mostró 96% de ocupación del receptor NR2B después de una dosis i.v. de 3 mg/kg. Los niveles de fármacos en plasma sanguíneo fueron de 570 nM en esta dosis, y los niveles de fármacos en tejido cerebral homogeneizado fueron de 900 nM.

Ensayo de electrofisiología hERG. Los compuestos experimentales se evaluaron para determinar la actividad de hERG en células HEK 293 que expresan de manera estable los canales hERG mediante una técnica de unión de alto voltaje. Los cubreobjetos colocados en placas con células que expresan hERG se colocaron en la cámara experimental y se perfusionaron con una solución compuesta de (en mM): 140 de

NaCl, 4 de KCl, 1,8 de CaCl_2 , 1 de MgCl_2 , 10 de glucosa, 10 de HEPES (pH 7.4, NaOH) a temperatura ambiente. Las pipetas de unión a borosilicatos tenían resistencias de punta de 2-4 Mohms cuando se llenaban con una solución interna que

5 contenía: 130 de KCl, 1 de MgCl_2 , 1 de CaCl_2 , 10 de EGTA, 10 de HEPES, 5 de ATP- K_2 (pH 7,2, KOH). Las células se fijaron a -80 mV en configuración de célula entera usando un amplificador de unión de voltaje (*patch clamp*) Axopatch 200B (Axon instruments, Union City, CA) controlado por software

10 pClamp (Axon instruments). Después de la formación de un gigasello, el siguiente protocolo de voltaje se aplicó en forma reiterada (0.05 Hz) para registrar corrientes de cola: etapa de despolarización de -80 mV a +20 mV durante 2 segundos y luego mediante una etapa de hiperpolarización a -

15 65 mV (3 segundos) para obtener las corrientes de cola y luego volver al potencial de unión. Los compuestos se aplicaron después de la estabilización de una corriente de cola. En primer lugar, las corrientes de cola se registraron en presencia de una sola solución extracelular (control) y,

20 posteriormente, en una solución extracelular que contenía concentraciones del compuesto en aumento. Cada concentración del compuesto se aplicó durante 2-5 minutos. El porcentaje de inhibición en cada concentración se calculó como una reducción en la corriente de cola pico con respecto a la

25 corriente de cola pico registrada en presencia de una

solución de control. El análisis de datos se realizó en software a medida. Se representó el porcentaje de inhibición en diferentes concentraciones para obtener una curva de respuesta-concentración, que posteriormente se adecuó con una ecuación de cuatro parámetros para calcular el valor IC_{50} de hERG. Mediante este procedimiento, el compuesto del Ejemplo 1 es un inhibidor deficiente del canal hERG, con un $IC_{50} = 28 \mu M$. El compuesto del Ejemplo 6 es un inhibidor deficiente del canal hERG, con un $IC_{50} = 13.5 \mu M$.

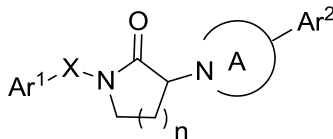
Prueba de nado forzado en ratones (mFST). La prueba de nado forzado (FST) en un modelo animal usado para evaluar los compuestos antidepresivos en estudio preclínicos. La FST se realizó de manera similar al método de Porsolt et al. con modificaciones (Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch Int Pharmacodyn Thér 1977; 229:327-36). En este paradigma, los ratones son forzados a nadar en un cilindro ineludible con agua. En estas condiciones, los ratones intentarán, en principio, escapar y, finalmente, desarrollarán el comportamiento de inmovilidad; este comportamiento se interpreta como una estrategia de superación de estrés pasiva o un comportamiento de tipo depresivo. Los tanques para nadar se colocan dentro de una caja de plástico. Cada tanque se separó con láminas de plástico opacas hasta la altura de los cilindros. Los tres

ratones se sometieron a prueba uno a la vez. Las sesiones de nado se realizaron durante 6 min colocando los ratones en cilindros de vidrio individuales (46 cm de altura X 20 cm de diámetro) que contenían agua (20 cm de profundidad, mantenido a 24-25 °C). En este nivel de agua, la cola del ratón no toca el fondo del recipiente. Se determinó que este ratón estaba inmóvil cuando permanecía flotando pasivamente sin forcejear en el agua, y solo haciendo aquellos movimientos necesarios para mantener la nariz/cabeza por encima del agua y mantenerse a flote. La duración de la inmovilidad se evaluó durante un total de 6 min de la prueba y se expresó como la duración (seg.) de inmovilidad. Cada ratón se evaluó sólo una vez. Al final de cada sesión, los ratones se secaron con un paño seco y se volvieron a colocar en su jaula sobre una manta térmica para evitar la hipotermia. Se reemplazó el agua después de cada ensayo. Todas las sesiones de prueba se registraron con una cámara de video (Sony Handicam, modelo: DCR-HC38E; PAL) y la calificación se realizó usando el software Forced Swim Scan, versión 2.0 (Clever Systems Inc., Reston, VA, EE.UU.; véanse Hayashi E, Shimamura M, Kuratani K, Kinoshita M, Hara H. Automated experimental system capturing three behavioral components during murine forced swim test. Life Sci. 2011 Feb 28;88(9-10):411-7 and Yuan P, Tragon T, Xia M, Leclair CA, Skoumbourdis AP, Zheng W, Thomas CJ, Huang R, Austin CP, Chen G, Guitart X. Phosphodiesterase

4 inhibitors enhance sexual pleasure-seeking activity in
rodents. Pharmacol Biochem Behav. 2011; 98(3):349-55). Para
la prueba de NCE: El compuesto de prueba se administró en
ratones 15 min antes de la sesión de nado por vía i.v., y el
5 tiempo de inmovilidad se registró durante los siguientes 6
min. Al final de la FST, los ratones se sometieron a
eutanasia mediante un método de decapitación rápida, y las
muestras de plasma y cerebro se recolectaron y se almacenaron
a -80 °C hasta el siguiente análisis. En el ensayo de nado
10 forzado en ratones, el compuesto del Ejemplo 1 se dosificó
por vía intravenosa en un vehículo de 30 %
hidroxipropilbetaciclodextrina/70 % de amortiguador de
citrato pH 4 a un volumen de dosificación de 5 ml/kg. El
compuesto del Ejemplo 1 demostró una disminución
15 estadísticamente significativa en el tiempo de inmovilidad a
1 mg/kg en estas condiciones. Los niveles de fármacos fueron
268 +/- 128 nM en el plasma y 749 +/- 215 nM en el cerebro
con esta dosis. La ocupación del receptor NR2B se determinó
como se informó anteriormente y se determinó que fue de 73 %.
20 El compuesto del Ejemplo 6 demostró una disminución
estadísticamente significativa en el tiempo de inmovilidad a
1 mg/kg en las mismas condiciones. Los niveles de fármacos
fueron de 360 nM en el plasma. Se determinó que la ocupación
del receptor NR2B fue de 79 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



I

caracterizado porque:

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

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

R es una porción de profármaco seleccionada del
grupo que consiste en alquilésteres, ésteres de aminoácidos,
alcoxiésteres, ácidos fosfónicos, alquilésteres fosfónicos,
alcoxifosfonato ácido, alquilésteres de alcoxifosfonato,
alquilcarabamatos, carbamatos de aminoácidos, fosforamidatos
de alquilo, fosforamidatos de arilo y sulfamatos;

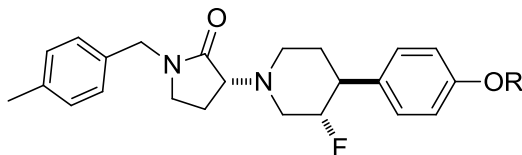
X es un enlace o alquilenos C₁-C₃;

n es 1 o 2; y

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

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la fórmula



5

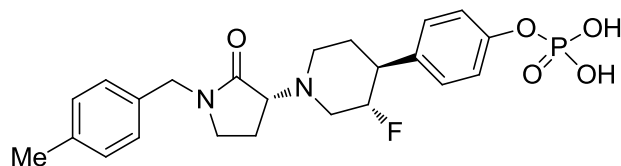
de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es una porción de profármaco seleccionada del grupo que consiste en alquilésteres, ésteres de aminoácidos, alcoxiésteres, ácidos fosfónicos, alquilésteres fosfónicos, alcoxifosfonato ácido, alquilésteres de alcoxifosfonato, alquilcarbamatos, carbamatos de aminoácidos, fosforamidatos de alquilo, fosforamidatos de arilo y sulfamatos; o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

10

15

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es fosfato diácido de 4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

20

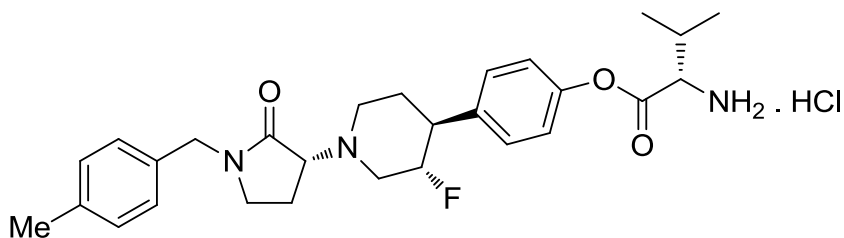


4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es

25 clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-4-

((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

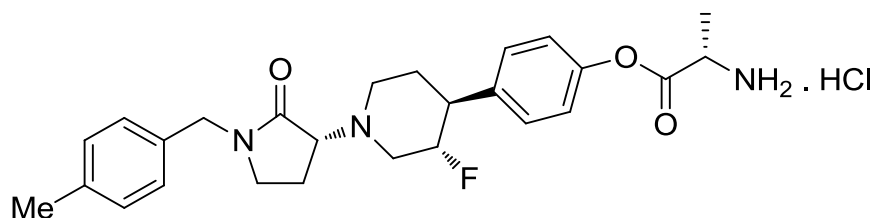
5



10

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es clorhidrato de 2-aminopropanoato de (*S*)-4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

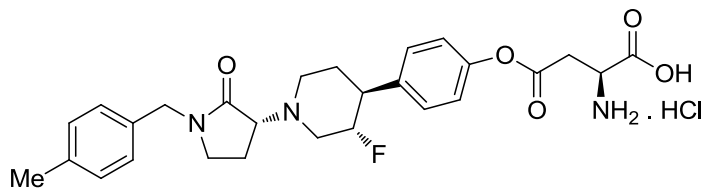
15



20

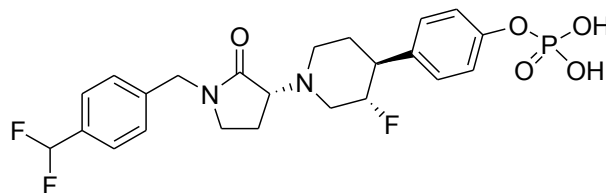
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es clorhidrato del ácido (*S*)-2-amino-4-(4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenoxi)-4-oxobutanoico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

25



I.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es fosfato diácido de 4-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((*R*)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;



8. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un método para el tratamiento de depresión, enfermedad de Alzheimer, dolo neuropático o enfermedad de Parkinson, caracterizado porque comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque es indicado para el tratamiento de la depresión.

11. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

12. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque está indicado para el tratamiento del dolor neuropático.

10

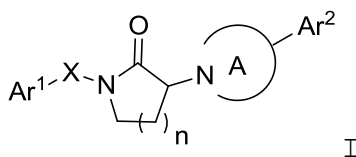
15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la
Fórmula I, que incluyen sus sales, además de composiciones y
métodos para usar los compuestos. Los compuestos son ligandos
5 para el receptor de NMDA NR2B y se pueden usar para el
tratamiento de distintos trastornos del sistema nervioso
central.



10

15

20

25