

ANTAGONISTAS SELECTIVOS DE NR2B

Campo de la Invención

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

10

Antecedentes de la Invención

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

Drug Disc. 7: 426-437).

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

Un sitio de unión alostérico no competitivo también se
15 identificó en el dominio N-terminal de NR2B. Los agentes que se unen selectivamente en este sitio, como Traxoprodil, exhibían una respuesta antidepresiva sostenida y un mejor perfil de efectos colaterales en ensayos clínicos en humanos como un fármaco i.v. (Preskorn et al., 2008, J. Clin.
20 Psychofarmacol., 28: 631-637 y F. S. Menniti, et al., 1998, CNS Drug Reviews, 4, 4, 307-322). Sin embargo, el desarrollo de fármacos de esta clase fue impedido por una baja biodisponibilidad, baja farmacocinética y falta de selectividad contra otros objetivos farmacológicos incluyendo
25 el canal iónico hERG. El bloqueo del canal iónico puede

llevar a arritmias cardíacas, incluyendo Torsades de pointe potencialmente fatal, de esta manera, la selectividad contra este canal es crítica. Así, en el tratamiento de trastorno depresivo mayor, aún existe una necesidad clínica no
5 satisfecha para el desarrollo de moduladores alostéricos negativos selectivos de NR2B efectivos que tienen un perfil de tolerabilidad favorable.

Los antagonistas del receptor NR2B se han descrito en la publicación PCT WO 2009/006437.

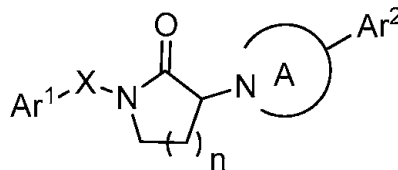
10 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son ligandos para el receptor NR2B y pueden ser de utilidad para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central. Además, los compuestos proporcionan ventajas para
15 usos farmacéuticos, por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

Breve Descripción de la Invención

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

25 Un aspecto de la invención es un compuesto de la

fórmula I



I

en donde:

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

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

X es un enlace o alquileno C₁-C₃;

n es 1 ó 2; y

el anillo A es azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo y está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

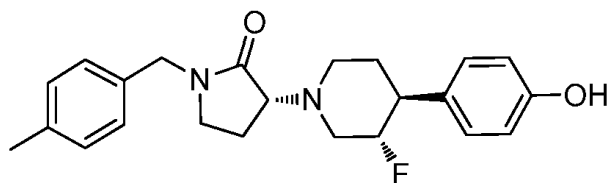
haloalquilo y haloalcoxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I, en donde Ar^2 es p-hidroxifenilo.

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

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

10



Para un compuesto de la fórmula I, el alcance de cualquier instancia de un sustituyente variable, incluyendo
15 Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 X y n, se puede usar independientemente del alcance de cualquier otra instancia de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

A menos que se especifique otra cosa, estos términos
20 tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble. "Alquinilo" significa un grupo alquilo lineal o
25 ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un

enlace triple. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclicos compuesto por 3 a 7 carbonos. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo alcoxi) incluyen isómeros lineales o ramificados para la porción de hidrocarburo.

5 "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. "Arilo" significa un grupo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos con 6 a 12 átomos de carbono o un sistema de anillos fusionados

10 bicíclicos en donde uno o los dos anillos son un grupo fenilo. Los sistemas de anillos fusionados bicíclicos consisten en un grupo fenilo fusionado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los ejemplos representativos de grupos arilo

15 incluyen, pero no se limitan a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y

20 azufre. Los términos parentéticos y multiparentéticos pretenden clarificar las relaciones de unión por las personas experimentadas en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente de alquilo también sustituido con el sustituyente R.

25 La invención incluye todas las formas de sales

farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente con la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y como

5 tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en comercios. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato,

10 bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio,

15 magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Algunos compuestos de la fórmula I contienen al menos un átomo de carbono asimétrico, un ejemplo del cual se muestra más abajo. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas

20 de los compuestos, ambas mezclas e isómeros separados. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar en isómeros individuales por medio de métodos conocidos en el arte previo. Los compuestos incluyen todas las formas tautoméricas.

La invención pretende incluir todos los isótopos de

25 átomos que se producen en los presentes compuestos. Los

isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

- 5 Los compuestos isotópicamente rotulados de la invención se pueden preparar en general por medio de técnicas convencionales conocidas por las personas experimentadas en la técnica o por medio de procesos análogos a los descritos en la presente, usando un reactivo marcado isotópicamente
- 10 apropiado en vez del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial
- 15 de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

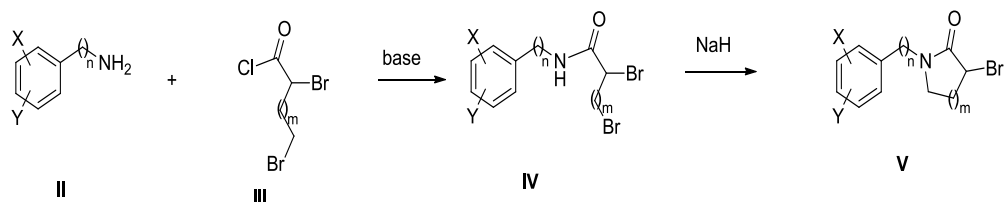
Métodos de síntesis

- Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por medio de métodos conocidos en el arte previo incluyendo los
- 20 descritos más abajo e incluyendo variaciones dentro de la experiencia en el arte previo. Algunos reactivos e intermediarios se conocen en el arte previo. Otros reactivos e intermediarios se pueden preparar por medio de métodos conocidos en el arte previo usando materiales fácilmente
- 25 disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R"

numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos sólo pretenden ilustrar cómo preparar los compuestos y no deben confundirse con variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la descripción. Los siguientes métodos son con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los esquemas de reacción comprenden variaciones razonables conocidas en el arte previo.

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

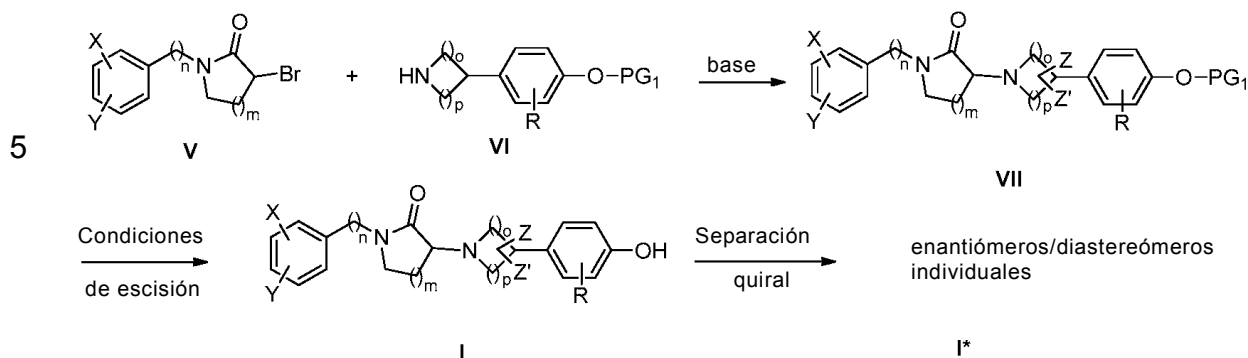
Esquema de reacción sintético 1



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

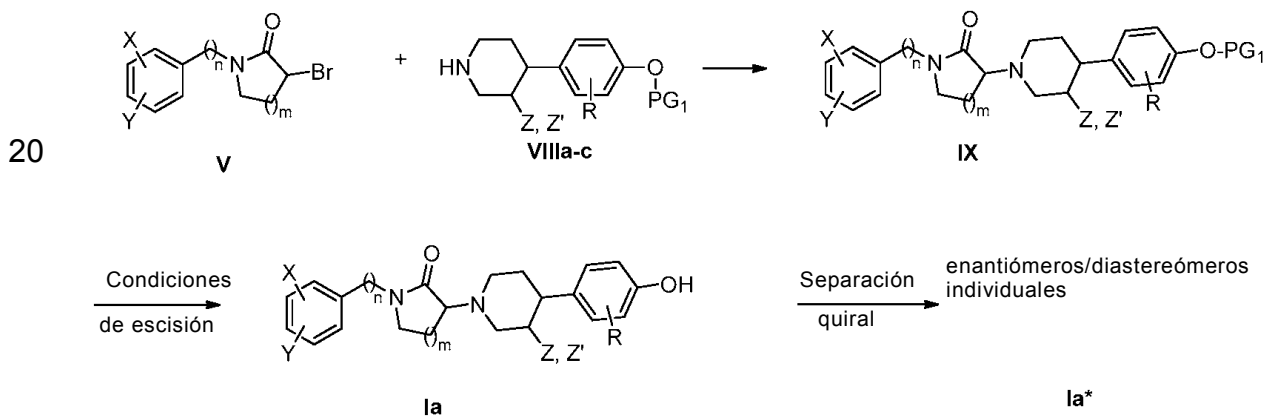
muestra en el esquema de reacción sintético 2.

Esquema de reacción sintético 2



Los compuestos **Ia** se pueden preparar condensando 1-
 10 fenil/bencil-3-bromo-pirrolidinonas/piperidinonas **V** con 4(4-oxifenil)piperidinas **VIIIa-c** sustituidas para generar intermediarios protegidos **IX**, que se pueden someter a condiciones de escisión apropiadas para el grupo protector (PG₁) para generar los productos finales **Ia**, que se pueden
 15 separar en enantiómeros/diastereómeros individuales **Ia***, tal como se muestra en el esquema de reacción sintético 3.

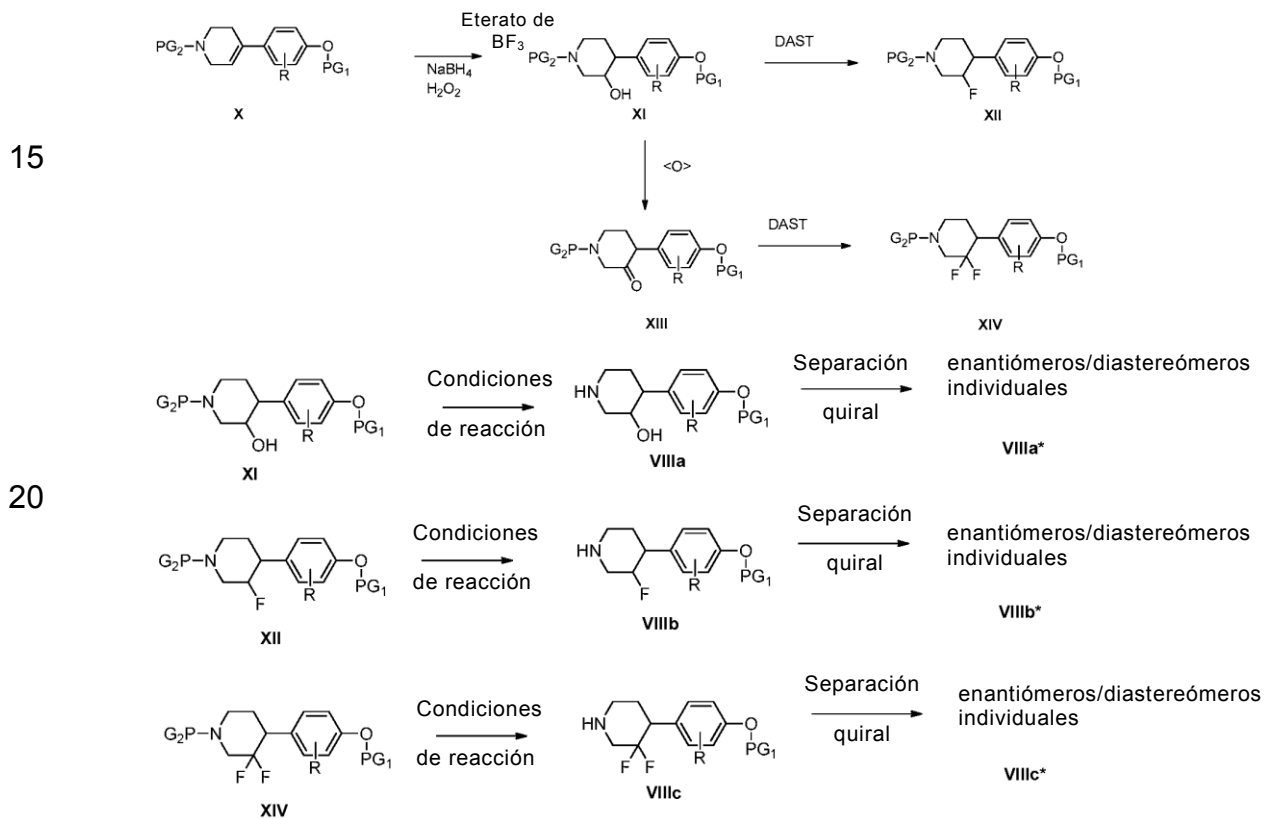
Esquema de reacción sintético 3



25 Las 4(4-oxifenil)piperidinas **VIIIa-c** se pueden

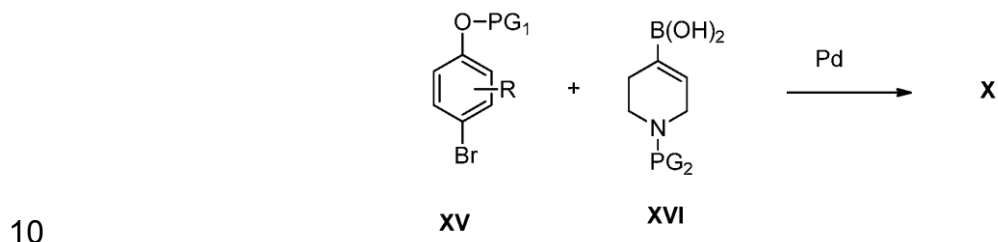
sintetizar, a su vez, por medio de una secuencia empezando con una tetrahidropiperidina X protegida, que se puede hidroxilar por medio de hidroboración/oxidación para dar la hidroxipiperidina XI protegida, que se puede transformar directamente en la fluoropiperidina protegida XII por tratamiento con DAST u oxidar en la 3-oxopiperidina protegida XIII, que se pueden transformar en 3,3-difluoropiperidinas protegidas XIV por tratamiento con DAST. XI, XII y XIV se pueden transformar en VIIIa, VIIIb y VIIIc, respectivamente, empleando condiciones de escisión apropiadas para el grupo protector (PG₂), tal como se muestra en el esquema de reacción sintético 3a.

Esquema de reacción sintético 3a



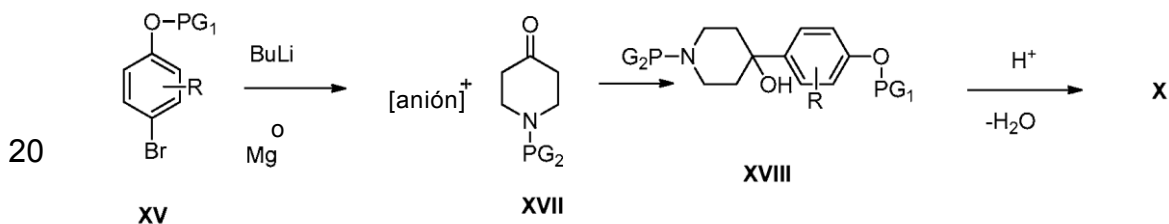
Para las tetrahidropiridinas X que no están disponibles en comercios se pueden sintetizar por acoplamiento de bromofenoles protegidos XV con ácidos piperidinborónicos insaturados protegidos XVI, tal como se muestra en el esquema de reacción sintético 4a.

Esquema de reacción sintético 4a:



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

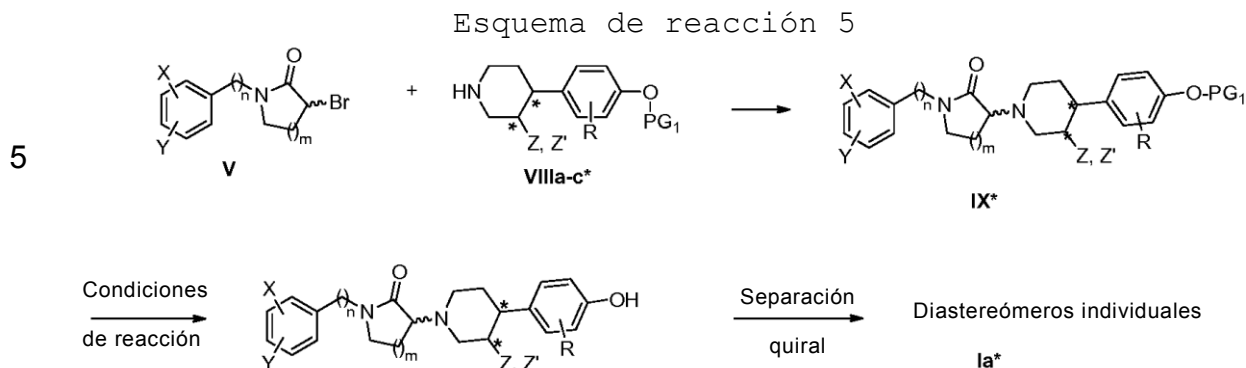
Esquema de reacción sintético 4b:



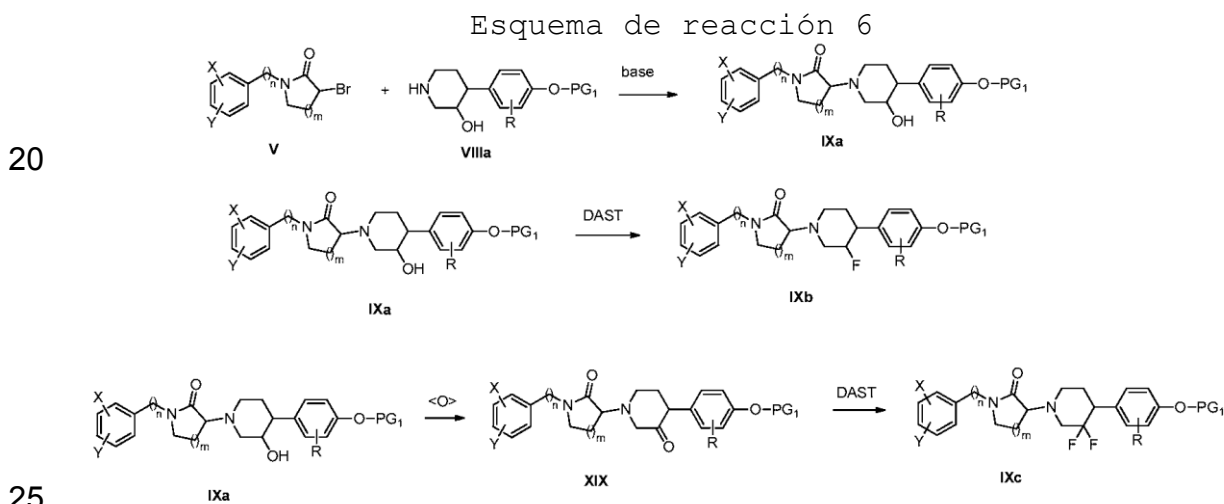
Las 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidinonas/piperidinonas V se pueden condensar con enantiómeros individuales aislados VIIa-c*, que da como resultado diastereómeros 1-fenil/bencil-3-bromo-pirrolidinonas/piperidinonas IX*, que se

25

pueden desproteger y separar para dar los productos finales Ia*, tal como se muestra en el esquema de reacción 5.



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



Descripción Detallada de la Invención

Las abreviaturas usadas en los esquemas de reacción siguen generalmente las convenciones usadas en el arte previo. Las abreviaturas químicas usadas en la descripción y

5 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; "DCM" para diclorometano; "LAH" para

10 hidruro de litio y aluminio; "BOC" para t-butoxicarbonilo, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiamintetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-

15 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 como se usan en la presente se definen

20 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

25 microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para

milimol o millimoles, "min" para minutos o minutos, "h" para
 hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "RT" para
 tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras
 por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o
 5 "satd." para saturado, "MW" para peso molecular, "pf" para
 punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o
 "espec. masa" para espectrometría de masa, "ESI" para
 espectrometría de masa de ionización por electronebulización,
 "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa
 10 de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida y
 espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía líquida de
 alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o
 "tlc" para cromatografía de capa fina, "SFC" para
 cromatografía líquida supercrítica, "RMN" para espectroscopia
 15 de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para
 delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para
 triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para
 amplio, "Hz" para hertz y "R", "S", "E" y "Z" son
 designaciones estereoquímicas familiares para un experto en
 20 el arte.

Métodos de LC-MS:

Método A:

Columna: XBridge Phe 8, 4.6 × 30 mm, 5 μm; solvente A =
 2 % de AcCN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; solvente B = 98 %
 25 de AcCN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100 % de B

durante 1.5 min; 3.2 min de tiempo de corrida.

Método B:

Columna: ZORBAX SB C18, 4.6 × 50 mm, 5 µm; solvente A =
10 % de MeOH: 90% de H2O: 0.1 % de TFA; solvente B = 90 % de
5 AcCN: 10 % de H2O: 0.1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B
durante 2 min; 3 min de tiempo de corrida.

Método C:

Columna: ZORBAX SB AQ, 4.6 × 50 mm, 3.5 µm; solvente A =
10 % de MeOH: 90% de H2O: 0.1 % de TFA; solvente B = 90 % de
10 AcCN: 10 % de H2O: 0.1 % de TFA; gradiente 0-100 % de B
durante 2 min; 3 min de tiempo de corrida.

Método D:

Columna: Purospherastar RP-18, 4 × 55 mm, 3 µm; solvente
A = 10 % de AcCN: 90 % de H2O: 20 mM de NH4OAc; solvente B =
15 90 % de AcCN: 10 % de H2O: 20 mM de NH4COOH; gradiente 0-100
% de B durante 1.5 min; 3.2 min de tiempo de corrida.

Método E:

Columna: Ascentis Express C18, 50 × 4.6 mm, 5 µm;
solvente A = 2 % de AcCN: 98 % de H2O: 10 mM de NH4COOH;
20 solvente B = 98 % de AcCN: 2 % de H2O: 10 mM de NH4COOH;
gradiente 0-100 % de B durante 1,5 min.

Método F:

Columna: Ascentis Express C18, 50 × 2.1 mm, 2.7 µm;
solvente A = 2 % de AcCN: 98 % de H2O: 10 mM de NH4COOH;
25 solvente B = 98 % de AcCN: 2 % de H2O: 10 mM de NH4COOH;

gradiente 0-100 % de B durante 1.5 min.

Método G:

Columna: XBridge Phenilo, 4.6 × 150 mm, 3.5 µm; solvente
A = 5 % de AcCN: 95 % de H₂O: 0.05 % de TFA pH = 2.5;
5 solvente B = 95 % de AcCN: 5 % de H₂O: 0.05 % de TFA pH =
2.5; gradiente 0-100 % de B.

Método H:

Columna: Sunfire C18, 4.6 × 150 mm, 3.5 µm; solvente A = 5 %
de AcCN: 95 % de H₂O: 0.05 % de TFA pH = 2.5; solvente B = 95 % de
10 AcCN: 5 % de H₂O: 0.05 % de TFA pH = 2.5; gradiente 0-100 % de B.

Método I:

Columna: Eclipse XDB C18, 4.6 × 150 mm, 3.5 µm; solvente
A = 20 mM de NH₄Oac en agua; solvente B = AcCN: gradiente 0-100%.

Método J:

15 Columna: Acquity UPLC BEH C18, 50 × 2.1 mm, 1.7
µm; solvente A = 0.1 % de TFA en agua; solvente B:
0.1% de TFA en AcCN; gradiente 2-98 % de B durante
1.6 min.

Método K:

20 Columna: Ascentis Express C8, 50 × 2.1 mm, 2.7 µm;
solvente A = 2 % de AcCN: 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH;
solvente B = 98 % de AcCN: 2 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH;
gradiente 0-100 % de B durante 1.5 min).

Método L:

25 Columna: ACE Excel 2 C18, (50 × 3.0 mm-2 µm); solvente

A= 2% de ACN - 98 % de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; solvente B = 98% de ACN: 2% de H₂O: 10 mM de NH₄COOH; gradiente 0-100% de B durante 1.8 min) flujo = 1.2 mL/min T = 40 C

Método M:

- 5 Columna: X-Bridge BEH C18; 50 x 2.1 mm, 2.5 u; solvente A: 2% de ACN-98% de H₂O-0.1% de TFA; solvente B: 98% de ACN-2% de H₂O-0.1% de TFA flujo: 1.2 ml/min; T = 50 C tiempo (min.); gradiente 0-100 % de B durante 2.6 min

Método N:

- 10 Columna: Ascentis Express C18 4.6X50 mm, 2.7 µm; solvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; solvente B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 minutos; flujo: 4.0 ml/min.

Método O:

- 15 Columna: Ascentis Express C18 4.6X50 mm, 2.7 µm; solvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; solvente B : 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; temperatura: 50°C; gradiente: 0-100% de B durante 4 minutos; flujo: 4.0 ml/min

Método P:

- 20 Columna: Acquity BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 u; solución amortiguadora: 10 mM de acetato de amonio pH 5 ajustado con HCOOH; solvente A: solución amortiguadora: ACN (95:5); solvente B: solución amortiguadora: ACN (5:95); gradiente: %
25 de B: 0 min-5 %: 1.1 min -95%: 1.7 min-95%

Método Q:

Columna: Ascentis Express C18 2.1X50 mm, 2.7 µm;
 solvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; solvente
 B : 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; temperatura:
 5 50°C; gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos; flujo: 1.1
 ml/min

Método S:

Columna: Xbridge C18 (50x2,1 mm) 2.5 u; solvente A: 10
 mM de NH₄COOH; solvente B Acetonitrilo, gradiente 0-100% de B
 10 durante 1.7 minutos, 100% de B durante 1.5 minutos

Método T:

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

Método U:

Columna: PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50 mm 3 um; solvente A:
 95% de agua: 5% de metanol: 0.1% de TFA; solvente B = 5% de
 agua: 95% de metanol: 0.1% de TFA; de gradiente 0-100% de B
 20 durante 4 min

Método V

Columna: Xbridge BEH C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; solvente
 A: 0.1% de HCOOH/agua; solvente B: 0.07% de
 HCOOH/acetonitrilo; de gradiente 0-100% de B durante 1.5 min,
 25 tiempo de detención 4 min

Método 100:

Columna: Xbridge C₁₈ 4.6x50 mm, 5 µm; solvente A: agua con 10 mM de NH₄OAc; solvente B: metanol; gradiente: 5-95% de B durante 4 minutos; flujo: 4.0 ml/min.

5 Método 107

Columna: Xbridge C₁₈ 2.1 X 50 mm, 2.5 µm; solvente A: agua con 10 mM de NH₄HCO₃; solvente B: Acetonitrilo; gradiente: 0-100% de B durante 1.7 minutos; luego 100% de B durante 1.5 min.

10 Método 109

Columna: Kinetex C₁₈ 2.1 X 50 mm, 2.6 µm; solvente A: 2:98 acetonitrilo/agua con 10 mM de formiato de amonio; solvente B: 98:2 acetonitrilo/agua con 10 mM de formiato de amonio; gradiente: 0-100% de B durante 1.7 minutos; luego

15 100% de B durante 1.5 min.

CZ-1:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2.1 x 50 mm 1.7 µm; solvente A: 100% de agua: 0.05% de TFA; solvente B: 100% de acetonitrilo: 0.05% de TFA; gradiente: 2 a 98% de B durante 1.5

20 minutos

CZ-2

Columna: X-BRIDGE C₁₈ 2.1 X 50 mm, 3.5 µm; solvente A: 5% de agua: 95% de metanol: 0.1% de T

25 FA; solvente B: 95% de agua: 5% de metanol: 0.1% de TFA; gradiente: 0 al 100% de B durante 4 minutos

Métodos de HPLC quiral:

Método A:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm 5 μ m; fase móvil:
0.2% de DEA en n-hexano: IPA (80:20)

5 Método A-2:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x21) mm, 5 μ m; fase móvil:
0.2% de DEA en n-hexano : IPA (70:30)

Método A-3:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm, 5 μ m; fase móvil:
10 0.2% de DEA en n-hexano : IPA (70:30)

Método A-4:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm, 5 μ m; fase móvil:
0.2% de DEA en n-hexano : IPA (50:50)

Método B:

15 Columna: CHIRALPAK- ASH (250x4.6) mm, 5 μ m; fase móvil:
0.2% de DEA en n-hexano : etanol (70:30)

Método C:

Columna: CHIRALPAK IC (250x4.6) mm, 5 μ m; fase móvil:
0.1% de TFA en n-hexano : etanol (40:60)

20 Método D:

Columna: CHIRALPAK IA (250x4.6) mm, 5 μ m; fase móvil:
0.1% de TFA en hexano : etanol (50:50)

Método E:

Columna: CHIRALPAK IC (250x4.6) mm, 5 μ m; fase móvil:
25 0.05% de TFA en H₂O : acetonitrilo (80:20)

Método F:

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

Método G (SFC):

5 Columna: Lux Cellulose-2, (4.6 x 250)mm, 5 µm;
cosolvente 0.3% de DEA en metanol; tasa de flujo
2.55 g/min, 15% de cosolvente, contrapresión 100
bar

Método G-2 (SFC):

10 Columna: Lux Cellulose-2, (4.6 x 250 mm), 5 µm;
cosolvente 0.3% de DEA en metanol, tasa de flujo 2.55 g/min,
10% de cosolvente, contrapresión 100 bar

Método H:

15 Columna: Chiralcel OJ (21x250 mm) 10 µm; fase móvil 0.1%
de dietilamina/heptano: etanol (40:60)

Método H-2:

Columna: Chiralcel OJ (4.6x100 mm) 10 µm; fase móvil
0.1% de dietilamina/heptano: etanol (40:60)

Método H-3:

20 Columna: Chiralcel OJ (4.6 x 250 mm) 5 µm; fase móvil
0.1% de dietilamina/hexano: etanol (50:50)

Método H-4:

Columna: Chiralcel OJ (4.6 x 250 mm) 5 µm; fase móvil
0.2% de dietilamina/hexano: etanol (50:50)

25 Métodos de SFC quirales:

Método A1:

Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 50; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 93 bar.

5 Método A2:

Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 50; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar;

Método A3:

10 Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 101 bar

Método A4:

15 Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 101 bar

Método A5:

20 Columna: CHIRALPAK IC; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 101 bar

Método B1:

Columna: CHIRALCEL OD H; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar

Método C1:

Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 100 bar

5 Método C2:

Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 99 bar

Método C3:

10 Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 97 bar

Método C4:

15 Columna: CHIRALPAK AD H; cosolvente: 0.5% de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar

Método C5:

20 Columna: CHIRALPAK AD H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente: 0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar

Método C6:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente: 0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 45; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar

Método C7:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x21 mm, 5u); cosolvente: 0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 45; flujo total: 60 g/min; contrapresión: 102 bar.

5 Método C8:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x21 mm, 5u); cosolvente: 0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 60 g/min; contrapresión: 102 bar.

Método D:

Columna: Lux Cellulose-2 (250x21.2 mm), 5u; cosolvente: 0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 20; flujo total: 60 g/min; contrapresión: 100 bar.

Método E:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente: 0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 60; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar.

Método F:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente: 0.3% de DEA en metanol; cosolvente 30%; flujo total: 3 g/min; contrapresión: 102 bar.

20 Método G:

Columna: Whelk O1 (R,R), 250x4.6 mm, 5u; cosolvente 0.3% de DEA en metanol, cosolvente 35%; flujo total 4 g/min, contrapresión 102 bar

Método H:

25 Columna: Whelk O1 (R,R), 250x4.6 mm, 5u; cosolvente 0.3%

de DEA en metanol, cosolvente 30%; flujo total 4 g/min,
contrapresión 102 bar

Método H-1:

Columna: Whelk O1 (R,R), 250x30 mm, 5u; cosolvente 0.3%
5 de DEA en metanol, cosolvente 25%; flujo total 120 g/min,
contrapresión 102 bar

Método I:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente 35%; flujo total: 3 g/min;
10 contrapresión: 102 bar.

Método J:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente 20%; flujo total: 3 g/min;
contrapresión: 102 bar.

15 Método K:

Columna: CHIRALPAK AS H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente 40%; flujo total: 80
g/min; contrapresión: 102 bar.

Método L:

20 Columna: CHIRALPAK AS H (250x4.6 mm, 5u); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente 25%; flujo total: 100
g/min; contrapresión: 102 bar.

Método 101:

Columna: Lux Cellulose-2 (250x21.2 mm), 5u; cosolvente:
25 0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 70

g/min; contrapresión: 100 bar.

Método 104:

Columna: CHIRALPAK AD H (250 X 30 mm, 5 µm); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 70

5 g/min; contrapresión: 100 bar.

Método 105:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x4.6 mm, 5µ); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 45; flujo total: 3
g/min; contrapresión: 100 bar.

10 Método 106:

Columna: CHIRALPAK AD H (250x4.6 mm, 5µ); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 40; flujo total: 4
g/min; contrapresión: 100 bar.

Método 108:

15 Columna: CHIRALPAK AS H (250x4.6 mm, 5µ); cosolvente:
0.3% de DEA en metanol; cosolvente %: 30; flujo total: 3
g/min; contrapresión: 100 bar.

Métodos de HPLC analíticos:

Método A:

20 Columna: Waters analytical C18 Sunfire (4.6 x 150 mm,
3.5 µm); fase móvil: solución amortiguadora: 0.05% de TFA en
H₂O pH = 2.5 ajustado con amoníaco; solvente A = solución
amortiguadora y acetonitrilo (95:5), solvente B =
acetonitrilo y solución amortiguadora (95:5); 0 - 15 min, 0%
25 de B → 50% de B; 15 - 18 min, 50% de B → 100% de B; 18 - 23

min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 28 min.

Método B:

Columna: columna Waters analytical Phenyl Xbridge (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m); fase móvil: solución amortiguadora: 0.05% de TFA en H₂O pH = 2.5 ajustado con amoníaco; solvente A = solución amortiguadora y acetonitrilo (95:5), solvente B = acetonitrilo y solución amortiguadora (95:5); 0 - 15 min, 0% de B → 50% de B; 15 - 18 min, 50% de B → 100% de B; 18 - 23 min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 28 min.

Método C:

Columna: Waters analytical C18 Sunfire (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m); fase móvil: solución amortiguadora: 0.05% de TFA en H₂O pH = 2.5 ajustado con amoníaco; solvente A = solución amortiguadora y acetonitrilo (95:5), solvente B = acetonitrilo y solución amortiguadora (95:5); 0 - 12 min, 10% de B → 100% de B; 12 - 15 min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 17 min.

Método D:

Columna: columna Waters analytical Phenyl Xbridge (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m), fase móvil: solución amortiguadora: 0.05% de TFA en H₂O pH = 2.5 ajustado con amoníaco; solvente A = solución amortiguadora y acetonitrilo (95:5), solvente B = acetonitrilo y solución amortiguadora (95:5); 0 - 12 min, 10%

de B → 100% de B; 12 - 15 min, B → 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 17 min.

Método E:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4.6 x 150 mm, 3.5 µm), fase móvil: solvente A = 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O , pH = 9.5 ajustado con amoníaco, solvente B = metanol; 0 - 12 min, 10% de B → 100% de B; 12 - 20 min, B → 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 23 min.

Método F:

Columna: Waters analytical C18 Sunfire (4.6 x 150 mm, 3.5 µm); fase móvil: solución amortiguadora: 0.05% de TFA en H_2O pH = 2.5 ajustado con amoníaco, solvente A = solución amortiguadora y acetonitrilo (95:5), solvente B = acetonitrilo y solución amortiguadora (95:5); 0 - 25 min, 10% de B → 100% de B; 25 - 30 min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 32 min.

Método G:

Columna: ECLIPSE XDB C18 (4.6 x 150 mm, 3.5 µm); fase móvil; solvente A = 20 mM de NH_4OAc en H_2O , solvente B = acetonitrilo; 0 - 12 min, 10% de B → 100% de B; 12 - 15 min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 18 min.

Método H:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4.6 x 150 mm, 3.5 µm); fase móvil: solución amortiguadora: 0.05% de TFA en H_2O pH = 2.5 ajustado con amoníaco, solvente A = solución

amortiguadora y acetonitrilo (95:5), solvente B = acetonitrilo y solución amortiguadora (95:5); 0 - 25 min, 10% de B → 100% de B; 25 - 30 min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 32 min.

5 Método I:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m), fase móvil: A = 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O pH = 9.5 ajustado con amoníaco, B = metanol; 0 - 25 min, 10% de B → 100% de B; 25 - 30 min, B → 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 30 min.

Método J:

Columna: ECLIPSE XDB C_{18} (4.6 x 150 mm, 5 μ m); fase móvil: A = 20 mM de NH_4OAc en H_2O , B = acetonitrilo; 0 - 25 min, 10% de B → 100% de B; 25 - 30 min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 30 min.

Método K:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m), fase móvil: A = 10 mM de NH_4HCO_3 en H_2O pH = 9.5 ajustado con amoníaco, B = metanol; 0 - 15 min, 0% de B → 50% de B; 15 - 18 min, 50% → 100% de B; 18 - 23 min, 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 25 min.

Método L:

Columna: ECLIPSE XDB C_{18} (4.6 x 150 mm, 5 μ m); fase móvil: A = 20 mM de NH_4OAc en H_2O , B = acetonitrilo; 0 - 15 min, 0% de B → 50% de B; 15 - 18 min, 50% → 100% de B; 18 - 23 min, 100%

de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 25 min.

Método M:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge C₁₈ (4.6 x 150 mm, 3.5 µm), fase móvil: A = 20 mM de NH₄OAc en H₂O, B =
 5 acetonitrilo; 0 - 25 min, 10% de B → 100% de B; 25 - 30 min, B → 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 30 min.

Método N:

Columna: Waters analytical Phenyl Xbridge C₁₈ columna
 10 (4.6 x 150 mm, 3.5 µm), fase móvil: A = 20 mM de NH₄OAc en H₂O, B = acetonitrilo; 0 - 12 min, 10% de B → 100% de B; 12 - 15 min, B → 100% de B; tasa de flujo = 1 mL/min; tiempo de corrida = 20 min.

Método O:

15 Columna: Ascentis Express C₁₈ (50x2.1 mm-2.7 µm);
 solvente A : 2% de ACN - 98 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH,
 solvente B : 98% de ACN - 2 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH; de
 gradiente 0-100% de B durante 1.7 min, tiempo de detención
 3.4 min.

20 Método P:

Columna: XBridge Phenyl (150 x4.6 mm) 3.5 µm; fase
 móvil A:0.05% de TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), fase
 móvil B: Acetonitrilo: 0.05% de TFA en agua (95:5); de
 gradiente 10-100% de B durante 12 min, tiempo de detención
 25 15 min.

Método 102

Columna: Ascentis Express c 18 (50x2.1 mm-2.7 μ M);
 solvente A : 5% de ACN - 95 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH,
 solvente B : 95% de ACN - 5 % de H₂O-10 mM de NH₄COOH,
 5 gradiente del 0-100% de B durante 3 minutos.

Métodos de HPLC preparativa:

Método A:

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

Método B:

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

Método C:

20 Columna: ODS (250x4.6 mm), 3.5 μ ; fase móvil A: 10 mM de
 acetato de amonio/agua; fase móvil B acetonitrilo; gradiente
 50-100% de B en A durante 25 min

Método D:

25 Columna: Waters Xbridge C₁₈, 19x150 mm, 5 μ m; columna
 Guard: Waters XBridge C₁₈, 19x10 mm, 5 μ m; fase móvil A: 5:95

metanol:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 metanol:agua con 0.1% de TFA; gradiente: 10-30% de B durante 25 minutos, seguido por a 10 minutos mantenidos a 30% de B y 5 minutos mantenidos a 100% de B;

5 Método E:

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

10 Método F:

Columna: Xterra RP₁₈ (250 x 19mm, 5u); fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio pH 4.5, fase móvil B: acetonitrilo. Flujo 15 ml/min

Método 103:

15 Columna: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm x 5 u); fase móvil A 10 mM de acetato de amonio acuoso, fase móvil B acetonitrilo; de gradiente 0-100% de B durante 18 minutos; tiempo de corrida = 20 minutos.

Intermediarios generales

20 **1-Bencil-3-bromopirrolidin-2-onas/1-bencil-3-bromopiperidin-2-onas**

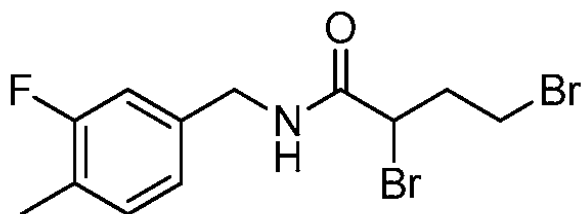
Los intermediarios sintéticos en la Tabla 1 se sintetizaron por medio de un procedimiento análogo al informado en A. Kamal, et. al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14, 2587-2594, usando bencilaminas sustituidas y el cloruro

de dibromo-alcanoílo apropiado.

Procedimiento representativo (intermediario 6):

Intermediario 6, 3-Bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona:

5 Paso A

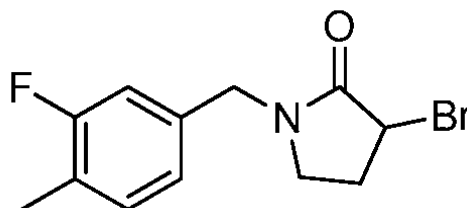


- 10 A una solución agitada a 0°C de 3-fluoro-4-metilbencilamina (2.0 g, 14 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3.5 mL, 20 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (3.98 g, 15 mmol) en
- 15 diclorometano (5 mL). Después de completar la adición, la reacción se agitó en el baño de hielo hasta fundir el hielo, luego se dividió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de
- 20 secado se filtró, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a cromatografía en gel de sílice en 10->25->100% de acetato de etilo/hexano, recolectando el componente principal para obtener 4.5 g (85%) de 2,4-dibromo-N-(3-fluoro-4-
- 25 metilbencil)butanamida. LCMS (método CZ-1): RT 1.21 min,

m/z 367.9 (MH^+); RMN- ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.17 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.70 (br. s., 1H), 4.59 (dd, $J=9.0$, 4.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.71 (dddd, $J=15.0$, 8.5, 6.1, 4.9 Hz, 1H),
 5 2.51 (ddt, $J=15.0$, 9.2, 5.5 Hz, 1H), 2.27 (d, $J=1.4$ Hz, 3H).

Paso B

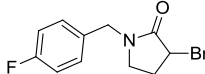
10

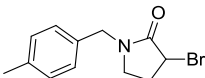
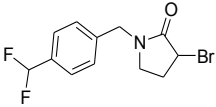


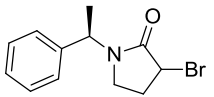
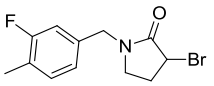
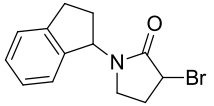
A una suspensión agitada de NaH (0.76 g, 19 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió gota a gota durante aproximadamente media hora una solución de 2,4-
 15 dibromo-N-(3-fluoro-4-metilbencil)butanamida (4.5 g, 12.2 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró y el solvente se evaporó.

20 El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice en 10-50% de acetato de etilo/hexano, recolectando 949 mg de material de partida recuperado y 2.28 g de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario N.º 6) en forma
 25 de un sólido blanco.

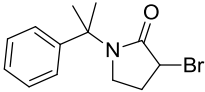
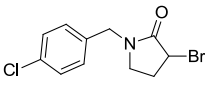
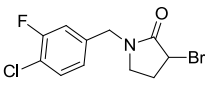
Tabla 1: 1-bencil-3-bromo-pirrolidin-2-onas/1-bencil-3-bromopiperidin-2-onas sustituidas

5	Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
10	1		(P) 0.85	272.4/ 274.3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 1 H) 3.27 (dd, <i>J</i> = 7.78, 3.26 Hz, 2 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 4.73 (dd, <i>J</i> = 7.03, 3.01 Hz, 1 H) 7.04 - 7.35 (m, 4 H)
20					

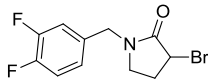
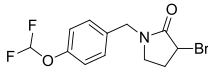
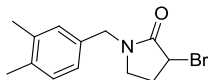
Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
5				
2		(V) 2.30	268/270	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2.20 - 2.30 (m, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.54 (s, 1 H) 3.19 (s, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 4.36 - 4.54 (m, 3 H) 7.15 (s, 4 H)
10				
15				
20	2a			
25		(K) 1.89	304/306	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.58 (d, J = 8.03 Hz, 2 H) 7.40 (d, J = 8.53 Hz, 2 H) 7.03 (m, 1 H) 4.75 (dd, J = 7.53, 3.01 Hz, 1 H) 4.52 - 4.59 (m, 1 H) 4.41 - 4.47 (m, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 1 H) 3.25 - 3.32 (m, 1 H) 2.65 (dq, J = 14.62, 7.34 Hz, 1 H) 2.21 (ddt, J = 14.43, 6.65, 3.26, 3.26 Hz,

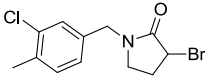
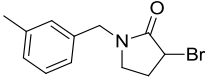
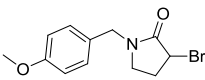
Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
5				300 MHz, DMSO-d ₆ : δ 1.49 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 3.0, 7.20 Hz, 1H), 5.22-5.24 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H)
6		(P) 0.90	286.3/ 288.3	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo -d) δ ppm 2.26 (d, J = 2.01 Hz, 5H) 2.48 - 2.64 (m, 1H) 3.20 (s, 1H) 3.38 - 3.49 (m, 1H) 4.29 - 4.55 (m, 3H) 6.92 (s, 2H) 7.15 (s, 1H)
7				300 MHz, DMSO-d ₆ : δ 1.90-2.18 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.32-2.33 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 3H), 3.21-3.25 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 2.70, 6.90 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H)

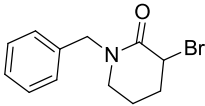
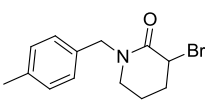
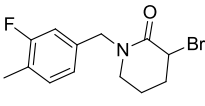
5

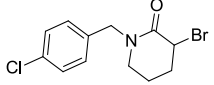
Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
8		(J) 0.92	282.0/ 284.0	
9		(P) 0.97	288.4/ 290.3	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H), 4.54 (d, <i>J</i> = 14, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 14, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H),
10		(V) 1.94	306.0/ 307.9	400 MHz, MeOD: δ 2.34- 2.29 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = -15.20 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = - 24.80 Hz, 2H), 7.17 (dd, <i>J</i> = -41.60, Hz, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = - 15.60 Hz, 1H)

25

Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
5 11		(S) 1.85	289.9/ 291.9	400 MHz, DMSO-d ₆ : δ 7.41-7.48 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.36-4.50 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H)
10 12		(K) 1.96	320.0/ 322.0	400 MHz, DMSO-d ₆ : δ 6.98-7.47 (m, 4H), 4.73 (dd, J = 14.00, Hz, 1H), 4.49 (d, J = 19.60 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 20.00 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H)
15 20 25 13		(V) 3.14	282.0/ 284.0	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2.26 (d, J = 2.01 Hz, 5 H) 2.48 - 2.64 (m, 1 H) 3.20 (s, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 4.29 - 4.55 (m, 3 H) 6.92 (s, 2 H) 7.15 (s, 1 H)

	Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
5	14		(V) 2.02	302.0/ 304.0	
10	15		(F) 1.97	268.3/ 270.2	¹ H RMN 400 MHz, MeOD: δ ppm 7.26-7.21 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 2H), 4.35 (d, J = 14.7, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 4H)
15	16		(V) 1.73	284.0/ 286.1	¹ H RMN 300 MHz, MeOD: δ ppm 7.22 (d, J = 6.6, 2H), 6.91 (d, J = 6.6, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.54 (d, J = 15, 1H), 4.34 (d, J = 15, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H)

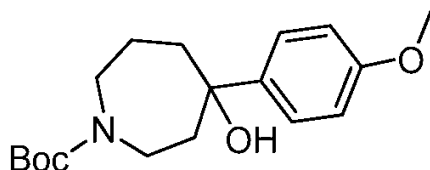
Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
5 17		(P) 0.82/ 0.84	268.3/ 270.3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1.67 - 1.86 (m, 1 H) 1.90 - 2.19 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 1 H) 3.23 - 3.32 (m, 2 H) 4.41 (s, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 4.73 - 4.85 (m, 1 H) 7.12 - 7.44 (m, 5 H)
10 18		(P) 0.92	282.3/ 284.3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1.67 - 1.84 (m, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.04 - 2.17 (m, 1 H) 2.29 (s, 4 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 4.24 - 4.37 (m, 1 H) 4.53 - 4.64 (m, 1 H) 4.72 - 4.82 (m, 1 H) 7.14 (d, J = 4.02 Hz, 4 H)
15 19		(P) 0.96	300.0/ 302.0	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1.65 - 1.85 (m, 1 H) 1.99 (s, 1 H) 2.21 (d, J = 1.51 Hz, 1 H) 2.27 - 2.40 (m, 3 H) 2.59-2.26 (s, 1 H) 3.24 - 3.32 (m, 2H) 4.36 (d, J = 15.06 Hz, 1 H) 4.57 (d, J = 15.06 Hz, 1 H) 4.79 (s, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H)

Int. N.º	Estructura	LCMS (Método) RT (min)	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN
5 20 10		(P) 0.99	302.3/ 304.3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 – 1.87 (m, 1 H) 1.92 – 2.18 (m, 2 H) 2.22 – 2.39 (m, 1 H) 3.20 – 3.29 (m, 2 H) 4.33 – 4.45 (m, 1 H) 4.53 – 4.64 (m, 1 H) 4.74 – 4.83 (m, 1 H) 7.25 – 7.33 (m, 2 H) 7.35 – 7.47 (m, 2 H)

(4-Metoxifenil)cicloalquilaminas sustituidas

Intermediario 21: 4-(4-Metoxifenil)azepan

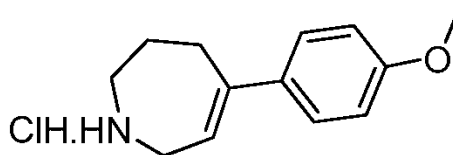
Paso A 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de
15 *terc-butilo*



A una solución de 1-bromo-4-metoxibenceno (0.88 g, 4.7
20 mmol) en THF (50 mL) se añadió n-butil-litio (2.9 mL, 4.7 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h, luego se añadió a un recipiente que contenía 4-oxoazepan-1-carboxilato de *terc-butilo* (1 g, 4.7 mmol) en THF, se enfrió hasta -78°C. La mezcla de reacción se agitó a
25 -78°C durante 30 min y después a 0°C durante 15 min. Se

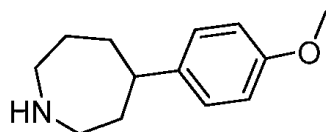
neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando
 5 hexano/acetato de etilo como el eluyente para obtener 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (0.68 g, 45%). LCMS: R.T. 0.96 min. LCMS (ES-API), m/z 320 (M-H).

Paso B *Clorhidrato de 5-(4-Metoxifenil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina*
 10



Una mezcla de HCl en dioxano (10 mL, 40 mmol) y 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (0.68 g, 2.1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con éter dietílico y se secó sobre sulfato de sodio para obtener 0.36 g clorhidrato de 5-(4-metoxifenil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina. LCMS: R.T. 0.61 min. LCMS (ES-API), m/z 204.0 (M+H).

Paso C *4-(4-Metoxifenil)azepan*



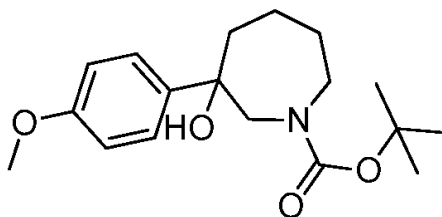
25 Una mezcla de clorhidrato de 5-(4-metoxifenil)-2,3,4,7-

tetrahidro-1H-azepina (0.35 g, 1.5 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (0.2 g) en metanol (10 mL) se agitó durante la noche bajo presión de balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para
 5 obtener 4-(4-metoxifenil)azepan (0.26 g, 1.2 mmol, 79 %).
 LCMS: R.T. 0.60 min. LCMS (ES-API), m/z 206.0 (M+H).

Intermediario 22: 3-(4-Metoxifenil)azepan

Paso A 3-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

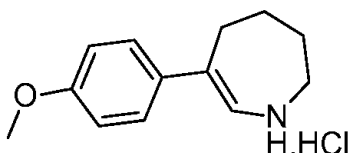
10



A una solución agitada de 1-bromo-4-metoxibenceno (0.67
 15 mL, 5.4 mmol) en THF (50 mL) a -78°C se añadió n-butil-litio
 (5 mL, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C
 durante 2 h. A continuación, se añadió 3-oxoazepan-1-
 carboxilato de terc-butilo (1.14 g, 5.4 mmol) a -78°C y la
 mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente
 20 durante 12 h. Se neutralizó con NH₄Cl saturado a 0°C y se
 extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas
 se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio
 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se
 purificó por cromatografía flash en gel de sílice (24 g)
 25 usando 10% de acetato de etilo en hexano para obtener 3-

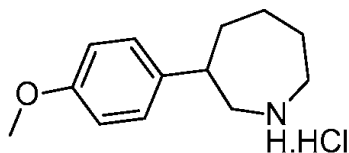
hidroxi-3-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, 57 %) en forma de una goma incolora. LCMS: R.T. 1.03 min. LCMS (ES-API), m/z 204 (M-117).

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



Una solución de 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 0.78 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano) (3 mL, 12 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para obtener clorhidrato de 6-(4-metoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina (0.18 g, 62 %) en forma de una goma negra. LCMS: R.T. 0.60 min. LCMS (ES-API), m/z 204 (M + 1).

Paso C *clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)azepan*

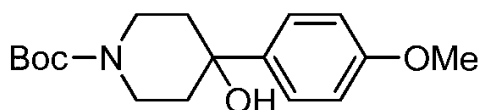


Una mezcla de clorhidrato de 6-(4-metoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina (0.3 g, 1.251 mmol) y Pd-C al 10% (0.133 g, 1.251 mmol) en metanol (5 mL), se hidrogenó a (3.51 kg/cm²) 50 psi durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para obtener clorhidrato de

3-(4-metoxifenil)azepan crudo (0.2 g, 57 %) en forma de una goma negra, usado sin purificación adicional. LCMS: RT 0.62 min. LCMS (ES-API), m/z 206.1 (M + 1).

Intermediario 24: clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)piperidina

5 Paso A 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10 Una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 10.04 mmol) y éter dietílico (30 ml) se enfrió hasta 0°C, seguido por la adición gota a gota de bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0.5 M en éter dietílico, 30 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta

15 temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego se neutralizó lentamente con 150 ml de agua helada y luego la mezcla resultante se extrajo con 3 x 150 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por

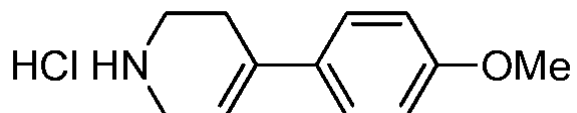
20 cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30:70 acetato de etilo:hexano para proporcionar 3 g de 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100%). LCMS: RT 1.950 min. LCMS (ES-API), m/z 305.5 (M-H). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (q, J=1.0 Hz, 2H), 6.86 (q, J=1.0

25 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)

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

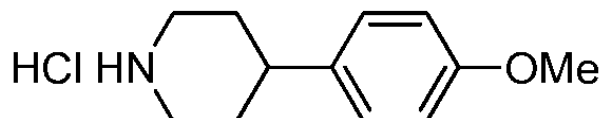
5



Una mezcla de 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2.27 mmol) del Paso A y
 10 HCl en dioxano (4 ml, 16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

La masa cruda se concentró al vacío y el residuo sólido se lavó con 3 x 10 ml de DCM para remover impurezas no polares. La sal deseada se recolectó en forma de un sólido
 15 fino (480 mg, 93%). LCMS: RT 1.27 min. LCMS (ES-API), m/z 190.2 (M+H). NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.08 - 5.98 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.52 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 1H).

20 **Paso C** *Clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)piperidina*

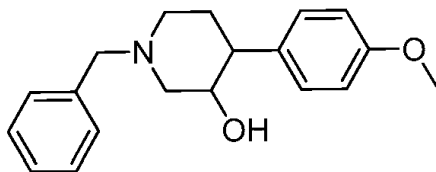


A una solución agitada de 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, HCl (3 g, 13.3 mmol) (del paso B)
 25

en metanol (20 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (1.4 g) y la mezcla de reacción se agitó a (1.4 kg/cm²) 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 g, 70% de rendimiento). LCMS (ES-API), m/z 192.1 (M+H); ¹H NMR (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 24 *trans*-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-ol

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



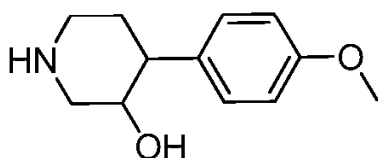
15

A una suspensión de tetraborhidrato de sodio (2.7 g, 72 mmol) en THF (200 mL) 0°C se añadió gota a gota trifluoruro eterato de boro (8.8 mL, 70 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10 g, 36 mmol) (de S. Halazi et al WO 97/28140 (8/7/97)) disuelta en 100 mL de tetrahidrofurano. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción luego se neutralizó por la adición gota a gota de 100 mL de agua. A continuación, se añadieron secuencialmente

25

100 mL de etanol, 100 mL de hidróxido de sodio acuoso al 10% y peróxido de hidrógeno (18 mL, 18 mmol) y la temperatura se elevó hasta reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL) y se
 5 extrajo con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar *trans*-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (8.5 g, 24.6 mmol, 69% de rendimiento). LCMS (Método K) RT 1.99 min; m/z 298.0 (MH⁺).

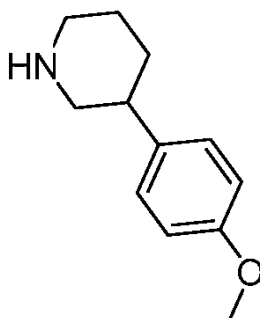
10 **Paso B:** *trans*-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-ol



A una solución de *trans*-1-bencil-4-(4-
 15 metoxifenil)piperidin-3-ol (9 g, 30 mmol) en metanol (150 mL) se añadió Pd/C al 10% (4.8 g) y la reacción se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador luego se eliminó por filtración a través de Celite y el solvente se evaporó a presión reducida para dar (+/-) *trans*-
 20 4-(4-metoxifenil)-piperidin-3-ol (5.1 g, 24.6 mmol, 81% de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 6.80 - 6.86 (m, 2 H) 4.30 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.04 (dd, J=11.58, 4.36 Hz, 1 H) 2.86 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 2.43 (td, J=12.09, 2.67 Hz, 1 H) 2.22 - 2.35
 25 (m, 2 H) 1.57 - 1.63 (m, 1 H) 1.43 - 1.54 (m, 1 H).

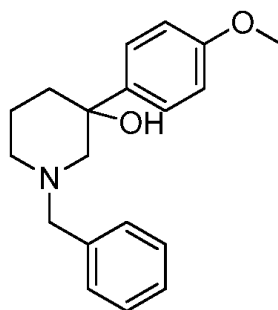
Intermediario 25. 3-(4-Metoxifenil)piperidina.

5



Paso A: 1-Bencil-3-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol.

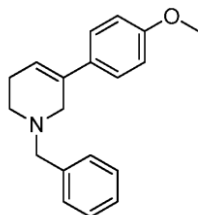
10



A una solución de 1-bencilpiperidin-3-ona (5 g, 26 mmol) en THF (30 mL) se añadió bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0.5 M en éter) (66 mL, 33 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 h y luego se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 y se evaporó a presión reducida para dar 1-bencil-3-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol crudo (5.1 g, 10.29 mmol, 38.9 % de rendimiento) y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 298.2 (M+H) RT = 1.703 min.

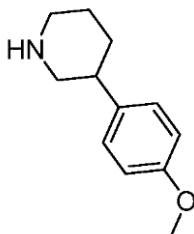
25 Paso B: 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridina.



5 A una solución de 1-bencil-3-(4-metoxifenil)piperidin-3-
ol (3.5 g, 11.8 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió HCl
concentrado (3.6 mL, 43 mmol) y la mezcla de reacción se
agitó durante la noche. Los solventes se evaporaron a presión
reducida y el residuo se diluyó con solución saturada de bicarbonato
10 (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica
se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar
el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice
eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano para dar 1-bencil-5-(4-
metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1.5 g, 4.2 mmol, 35.6 % de
15 rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 280.2 (M+H) RT
= 2.263 min; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 - 7.32 (m, 4H),
7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.16 - 5.97 (m,
1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, J=2.6 Hz, 3H), 3.23 (d, J=1.9 Hz,
2H), 2.55 (s, 1H), 2.24 (d, J=3.8 Hz, 2H).

20 **Paso C:** 3-(4-Metoxifenil)piperidina.

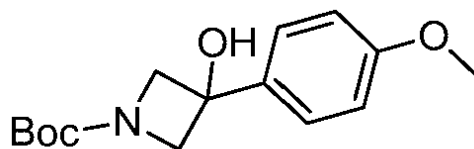


25 A una solución de 1-bencil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridina (1.5 g, 5.4 mmol) en 50 mL de metanol se
añadió Pd/C al 10% (1.14 g). Se introdujo gas hidrógeno por
medio de balón y la mezcla de reacción se agitó durante la
noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se
5 filtró a través de Celite y la almohadilla filtrante se lavó
con metanol adicional (100 mL). Los filtrados se combinaron y
el metanol se evaporó a presión reducida para dar 3-(4-
metoxifenil)piperidina (950 mg, 3.73 mmol, 69.4 % de
rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 192.2 (M+H) RT
10 = 1.497 min; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (dt, J=8.5, 2.0
Hz, 2H), 6.84 (dt, J=8.5, 2.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.17 (s,
2H), 2.93 (d, J=10.6 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 1.81 (d,
J=1.9 Hz, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 2H).

Intermediario 26 3-(4-Metoxifenil)azetidina.

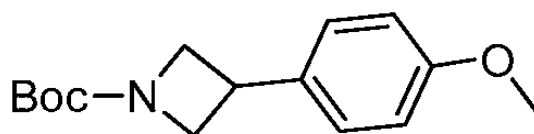
15 **Paso A.** 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de
terc-butilo



20 A una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-
butilo (4 g, 23 mmol) en THF (100 mL) a 0°C se añadió bromuro
de (4-metoxifenil)magnesio (0.5 M en éter) (47 mL, 23 mmol).
La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y luego se añadió
una solución saturada de cloruro de amonio (200 mL). La
25 mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y la capa

orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexano para dar 3-hidroxi-3-(4-
 5 metoxifenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.2 g, 7.64 mmol, 32.7 % de rendimiento). LCMS (Método 107): m/z 280.7 (M+H) RT = 1.929 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

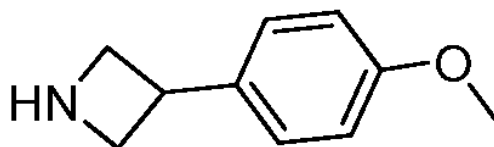
10 Paso B 3-(4-metoxifenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-hidroxi-3-(4-
 15 metoxifenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 3.9 mmol) en DCM (15 mL) a 0°C se añadió trietilsilano (5 mL, 31 mmol) seguido por TFA (1 mL, 13.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla luego se diluyó con
 20 una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% de
 25 acetato de etilo en hexano para dar 3-(4-

metoxifenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo puro (380 mg, 1.37 mmol, 34.8 % de rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 264.0 (M+H) RT = 2.128 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 - 7.20 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 6H), 1.41 (s, 9H).

Paso C 3-(4-Metoxifenil)azetidina

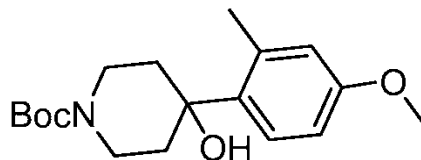


10

A una solución de 3-(4-metoxifenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 1.4 mmol) en metanol (10 mL) se añadió HCl concentrado (0.44 mL, 5.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los solventes se removieron por evaporación a presión reducida y el residuo sólido se lavó con éter dietílico tres veces (3 x 10 mL) y luego se secó a presión reducida para dar 3-(4-metoxifenil)azetidina, HCl (125 mg, 0.6 mmol, 41% de rendimiento). LCMS (Método 107): (ES-API), m/z 164.0 (M+H) RT = 1.386 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 7.37 (dt, J=8.5, 2.5 Hz, 2H), 6.96 (dt, J=8.5, 2.5 Hz, 2H), 4.31 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.89 (m, 3H), 3.76 (s, 3H).

25 Intermediario 27. 4-(4-Metoxi-2-metilfenil)piperidina, HCl.

Paso A. 4-hidroxi-4-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



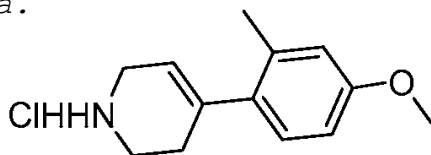
5

Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 10 mmol) en éter dietílico (100 mL) se enfrió rápidamente hasta 0°C y una solución de bromuro de (4-metoxi-3-metilfenil)magnesio (0.5 M en éter) (20 mL, 10 mmol) se

añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado (2.3 g, 71%); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.61 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

20

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



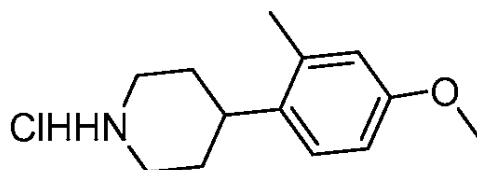
25

Una solución de 4-hidroxi-4-(4-metoxi-2-

metilfenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.3 g, 7.2 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se enfrió rápidamente hasta 0°C y se trató con una solución de HCl en dioxano (4.0 M, 1.8 mL, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego los solventes se evaporaron para proporcionar un compuesto crudo que se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (1.2 g, 82%). LC/MS (Método P) RT = 0.63 min. (M+H)⁺ = 204.0; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 - 9.09 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 5.52 (t, J=1.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (br. s., 2H), 3.26 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.45 (d, J=1.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

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

15

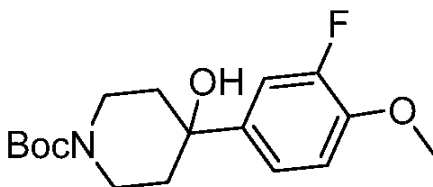


A una solución de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (500 mg, 2.5 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C al 10% (524 mg). Se introdujo gas hidrógeno bajo presión de balón y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de filtro de fibra de vidrio y la almohadilla filtrante se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida para dar clorhidrato de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (500

mg, 87 % de rendimiento). LC/MS (Método P) RT = 0.63 min.
 $(M+H)^+ = 206.1$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 - 8.25 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87 - 1.65 (m, 4H).

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

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

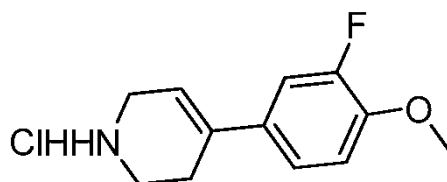


A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-metoxibenceno (2 g, 9.7 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a - 78°C se
 15 añadió una solución de n-butil-litio (1.6 M en hexanos, 7.9 mL, 12.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 2 h y luego una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.94 g, 9.7 mmol) en THF (10
 20 mL) se añadió gota a gota. La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 12 h. Se neutralizó con una solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se
 25 evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó

por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2.0 g (63%) del compuesto deseado; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (dd, J=13.3, 2.3 Hz, 1H), 7.24 -7.18 (m, 1H), 7.10 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.82 (s, 3H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.56 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 11H).

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

10



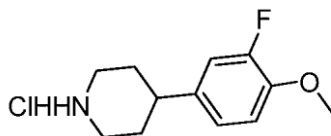
15

20

25

Una solución de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 1.5 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se enfrió rápidamente hasta 0°C y se trató con una solución de HCl en 1,4 dioxano (4.0 M, 10 mL, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego los solventes se removieron para proporcionar un compuesto crudo que se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (1.2 g, 82%). LC/MS (Método 109) RT = 1.798 min. (M+H)⁺ = 207.8; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 - 9.09 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 5.52 (t, J=1.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (br. s., 2H), 3.26 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.45 (d, J=1.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

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

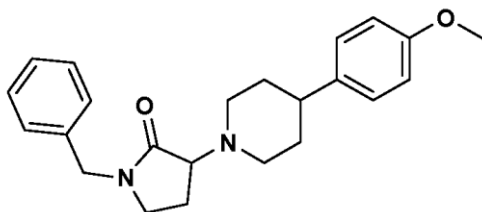


A una solución de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-
 5 tetrahidropiridina (300 mg, 1.4 mmol) en MeOH (10 mL) se
 añadió Pd/C (154 mg). Se introdujo gas hidrógeno bajo presión
 de balón y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente
 durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un
 cartucho de filtro de fibra de vidrio y la almohadilla
 10 filtrante se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas
 combinadas se evaporaron a presión reducida para dar 4-(4-
 metoxi-2-metilfenil)piperidina (500 mg, 87 % de rendimiento).
 LC/MS (Método P) RT = 0.60min. (M+H)⁺ = 210.1.

1-Bencil-3((4-metoxifenil)cicloalquilamino)pirrolidin-2-onas
 15 **racémicas**

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

20 Intermediario A: 1-Bencil-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-
 il)pirrolidin-2-ona

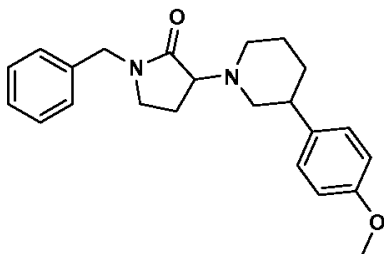


25 Una solución de 3-bromo-1-bencil-pirrolidin-2-ona (1.4

g, 5.1 mmol) (intermediario 3), 4-(4-metoxifenil)-piperidina (0.98 g, 5.1 mmol) y DIPEA (3.6 mL, 20.6 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró para obtener 2.1 g de producto crudo, que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (24 g) usando 100% de EtOAc para obtener 1-bencil-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (1.4 g, 71 %). RMN-¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 1.51 -1.65 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.27 -2.45 (m, 2 H) 2.66 - 2.83 (m, 2 H) 2.99 - 3.23 (m, 3 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.29 - 4.46 (m, 2 H) 6.85 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H). LCMS: R.T. 1.76 min. LCMS (ES-API), 365.2 m/z (M + H).

Intermediario B: 1-Bencil-3-(3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona:

20



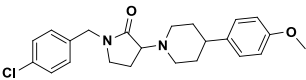
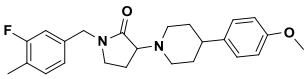
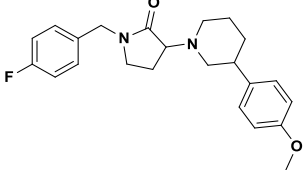
Por medio de un procedimiento análogo a la síntesis de 1-bencil-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona,

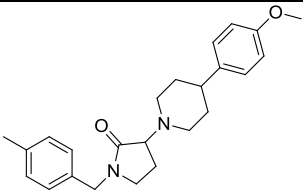
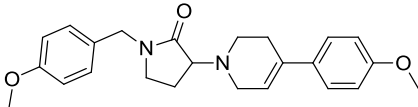
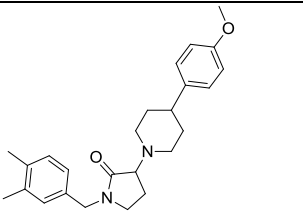
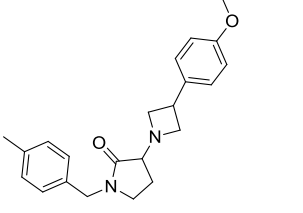
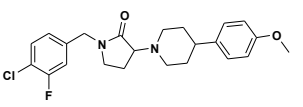
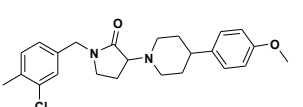
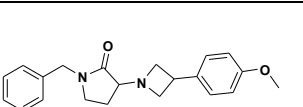
25

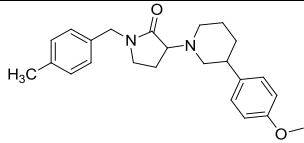
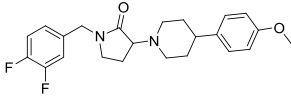
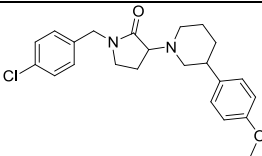
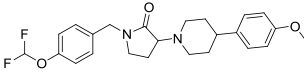
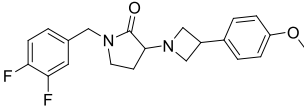
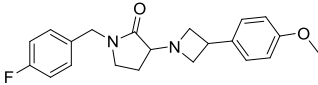
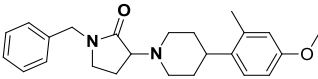
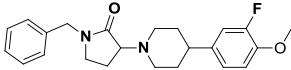
se obtuvo 1-bencil-3-(3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona a partir del intermediario 3 y amina 25 (1.4 g, 71 %). RMN-¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 1.40 (br. s., 1 1.47 - 1.61 (m, 1 H) 1.63 - 1.82 (m, 2 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 5 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 2.20 (s, 1 H) 2.61 (br. s., 3 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 2 H) 3.48 (d, J=2.01 Hz, 2 H) 3.72 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 4.25 - 4.45 (m, 2 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 7.11 - 7.22 (m, 4 H) 7.24 - 7.35 (m, 3 H). LCMS: R.T. 1.75-1.76 min. LCMS (ES- API), 365.2 m/z (M + H).

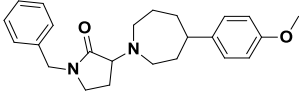
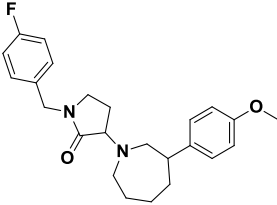
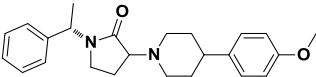
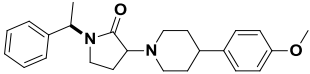
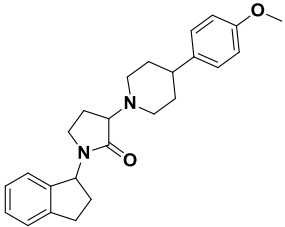
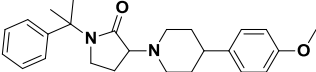
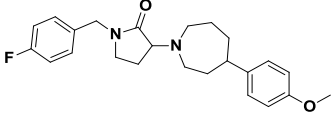
10 Los intermediarios C-AJ en la Tabla 2 se prepararon combinando 1-bencil-3-bromo-pirrolidin-2-onas y -piperidin-2-onas de la Tabla 1 con aminas 21-28.

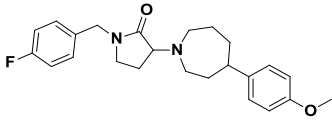
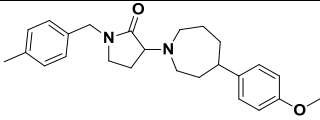
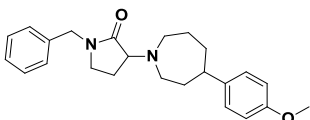
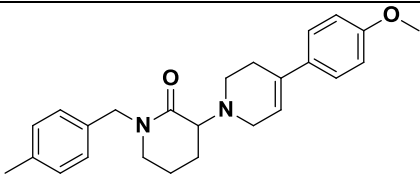
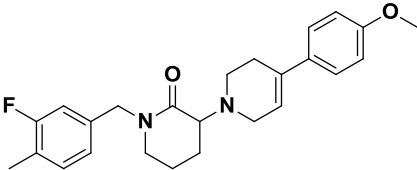
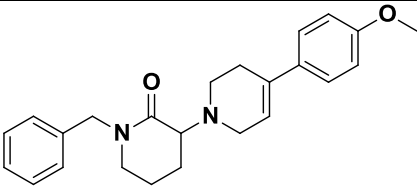
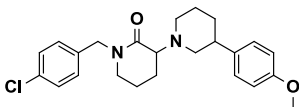
Tabla 2: 1-bencil-3((4-metoxifenil)cicloalquilamino)pirrolidin-2-onas racémicas

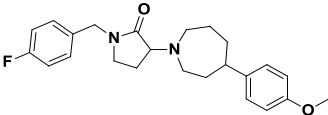
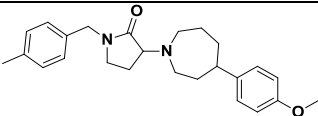
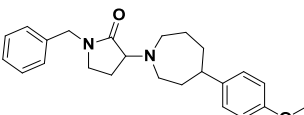
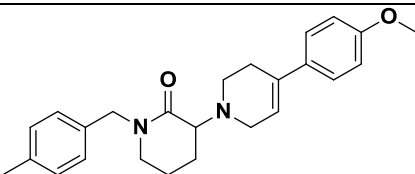
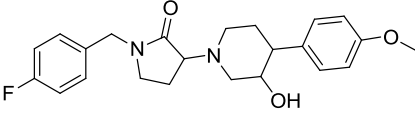
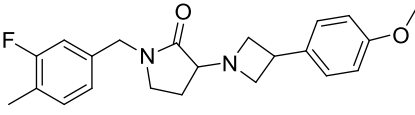
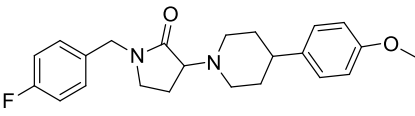
15	Int. N.º	Estructura	LCMS R.T. (min)	LCMS Ion (M+H)
	C		1.02	399.0
20	D		1.11	397.2
25	E		1.04	383.2

	Int. N.º	Estructura	LCMS R.T. (min)	LCMS Ion (M+H)
5	F		1.92	379.2
	G		2.03	393.2
10	H		2.53	393.2
	I		2.42	351.2
20	J		0.82	417.0
	K		0.84	413.0
	L		0.93	337.2

	Int. N.º	Estructura	LCMS R.T. (min)	LCMS Ion (M+H)
5	M		1.10	379.0
	N		1.99	401.0
	O		2.04	399.0
10	P		2.04	431.0
	Q		2.01	373.0
	R		1.98	355.0
20	S		1.02	379.2
	T		1.0	383.2

	Int. N.º	Estructura	LCMS R.T. (min)	LCMS Ion (M+H)
5	U		0.77	379.2
	V		1.09	397.2
10	W		0.83	379.1
	X		0.81	379.1
15	Y		0.81	391.2
	Z		0.79	393.2
20	AA		0.78	397.2

	Int. N.º	Estructura	LCMS R.T. (min)	LCMS Ion (M+H)
5	AA		0.78	397.2
	AB		0.81	393.2
10	AC		0.77	379.2
	AD		1.08	393.6
15	AE		1.12	411.3
	AF		0.79	379.6
20	AG		1.15	413.2

	Int. N.º	Estructura	LCMS R.T. (min)	LCMS Ion (M+H)
5	AA		0.78	397.2
	AB		0.81	393.2
10	AC		0.77	379.2
	AD		1.08	393.6
15	AH		1.89	399.1
20	AI		1.03	369.2
	AJ		1.04	383.2

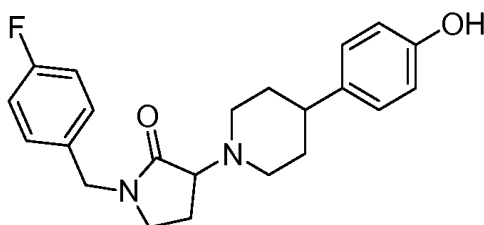
Los compuestos finales se prepararon por escisión del grupo metoxi de intermediarios A-AJ usando tribromuro de boro, seguido en algunos casos por cromatografía quiral para separar los enantiómeros individuales.

5

Ejemplo 1

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

10



15

20

25

A una solución de 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (AJ) (3 g, 7.9 mmol) en diclorometano seco (100 mL) bajo una atmósfera de N₂ a -78°C se añadió tribromuro de boro 1 M en diclorometano (39 mL, 39 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h, con agitación. La reacción se neutralizó con agua (30 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando 15% de EtOAc en éter de petróleo para obtener 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona racémica (2.1 g, 73%); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 - 1.74 (m, 4 H) 1.90 - 2.11 (m, 2 H) 2.24 - 2.42 (m, 2 H) 2.65 - 2.80 (m, 2 H) 2.99 - 3.23 (m, 3 H) 3.40 - 3.54 (m,

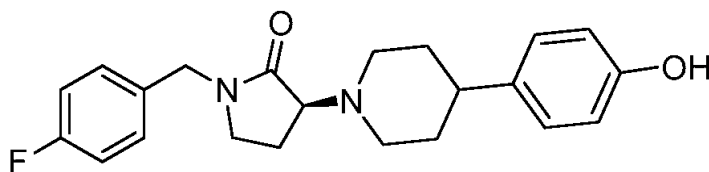
1 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 6.61 - 6.70 (m, 2 H) 6.95 - 7.04 (m, 2 H) 7.17 - 7.31 (m, 4 H) 9.10 - 9.16 (m, 1 H). LCMS: R.T. 0.880 min. LCMS (ES-API), 369.2 m/z (M + H). Una porción del racemato (40 mg) se separó por SFC en una columna
 5 Chiralpak-IA 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 35% de solvente B, en donde el solvente A = CO₂ y el 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 y el pico 2 mostró un RT de 6.29 min.

10

Ejemplo 2a

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

15



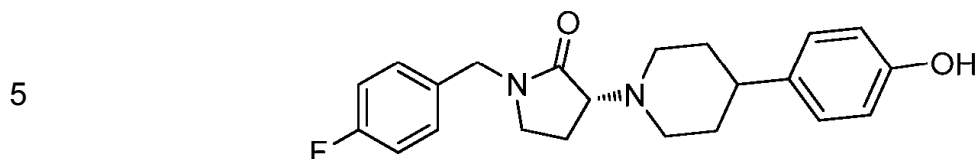
20

25

Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 1. Rendimiento 11 mg. LC/MS RT = 1.275 min. (M+H)⁺ = 369.2; 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 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 2b

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



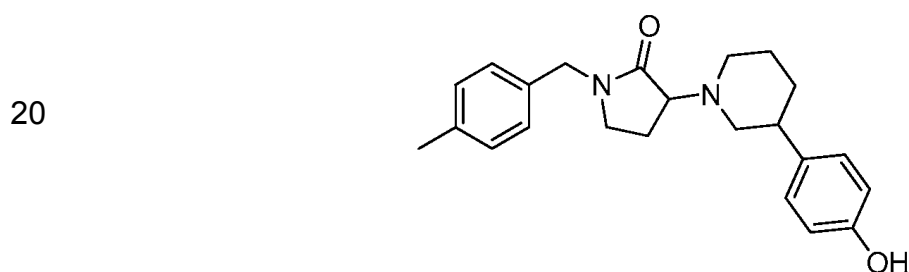
Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 1. Rendimiento 13 mg. LC/MS RT = 1.277 min. $(M+H)^+ = 369.2$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.47 - 1.59 (m, 1 H) 1.65 - 1.75 (m, 1 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 2.24 - 2.43 (m, 1 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 2.72 - 2.85 (m, 2H) 2.96 - 3.05 (m, 2 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 4.23 - 4.50 (m, 2 H) 6.58 - 6.71 (m, 2 H) 6.96 - 7.10 (m, 2 H) 7.15 - 7.21 (m, 2 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 9.06 - 9.19 (m, 1 H).

10

15

Ejemplo 3

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



El intermediario M (110 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 103 mg de producto.

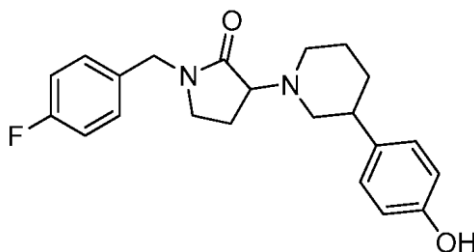
25 LC/MS RT = 1.48, 1.51 min. $(M+H)^+ = 365$; RMN- ^1H (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.59 - 2.04 (m, 4 H) 2.28 (d, J=5.52 Hz, 5 H)
 2.90 - 3.05 (m, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.26 (d, J=6.53 Hz, 4 H)
 3.65 - 3.80 (m, 2 H) 4.39 (d, J=3.01 Hz, 3 H) 6.75 (d, J=8.53
 Hz, 2 H) 7.02 - 7.20 (m, 6 H) 9.35 - 9.45 (m, 1 H) 10.34 -
 5 10.54 (m, 1 H).

Ejemplo 4

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

10

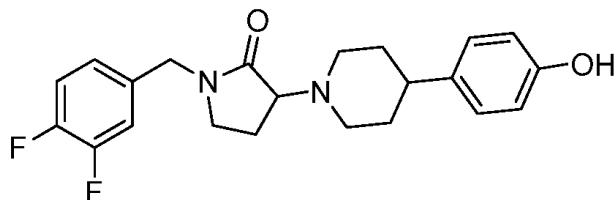


El intermediario E (150 mg) se desprotegió usando las
 15 condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 80 mg de producto.
 LC/MS (Método N) RT = 1.30, 1.41 min. (M+H)⁺ = 369. RMN-¹H
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 - 1.39 (m, 1 H) 1.47 - 1.56 (m,
 1 H) 1.68 - 1.82 (m, 1 H) 1.86 - 1.96 (m, 1 H) 2.00 - 2.08
 (m, 1 H) 2.10 - 2.22 (m, 1 H) 2.30 - 2.37 (m, 1 H) 2.53 -
 20 2.60 (m, 1 H) 2.61 - 2.74 (m, 1 H) 2.85 - 2.94 (m, 1 H) 3.07
 - 3.15 (m, 1 H) 3.40 - 3.50 (m, 1 H) 4.21 - 4.46 (m, 2 H)
 6.66 - 6.73 (m, 2 H) 6.97 - 7.04 (m, 1 H) 7.06 - 7.18 (m, 2
 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 9.08 - 9.16 (m, 1 H).

Ejemplo 5

25 *1-(3,4-Difluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.*

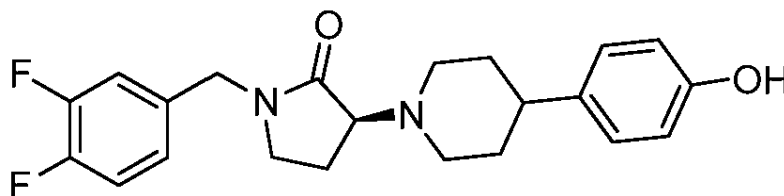
il)pirrolidin-2-ona.



5 El intermediario N (150 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 23 mg de producto. LC/MS RT = 1.474 min. $(M+H)^+ = 367$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.59 - 2.04 (m, 4 H) 2.28 (d, J=5.52 Hz, 5 H) 2.90 - 3.05 (m, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.26 (d, J=6.53 Hz, 4 H) 3.65 - 10 3.80 (m, 2 H) 4.39 (d, J=3.01 Hz, 3 H) 6.75 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.02 - 7.20 (m, 6 H) 9.35 - 9.45 (m, 1 H) 10.34 - 10.54 (m, 1 H). Una porción del racemato (20 mg) se separó por SFC en una Chiralpak-AD H 250 mm X 4.6 mm, 5 microm columna eluyendo con 35% de solvente B, donde solvente A = CO₂ y 15 solvente B = 0.3% de DEA en metanol a un flujo total de 3 mL/min. El pico 1 mostró un RT de 3.50 min y el pico 2 mostró un RT de 7.17 min.

Ejemplo 6a

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

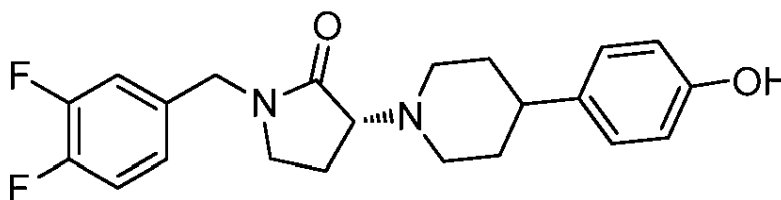


25 Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación

quiral del Ejemplo 5. Rendimiento 1.5 mg. LC/MS RT = 2.107 min. $(M+H)^+ = 387$; RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.69 - 1.85 (m, 4 H) 2.03 - 2.26 (m, 2 H) 2.38 - 2.50 (m, 2 H) 2.73 - 2.80 (m, 1 H) 2.90 (d, $J=1$ 1.04 Hz, 1 H) 3.15 - 3.21 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 2 H) 3.64 (t, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.40 - 4.56 (m, 2 H) 6.68 - 6.77 (m, 2 H) 7.03 - 7.13 (m, 3 H) 7.18 - 7.30 (m, 2 H).

Ejemplo 6b

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

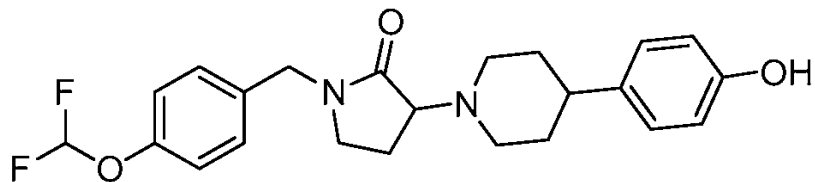


Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quirale del Ejemplo 5. Rendimiento 1.8 mg. LC/MS RT = 2.107 min. $(M+H)^+ = 387$; RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.71 - 1.86 (m, 5 H) 2.05 - 2.26 (m, 3 H) 2.46 (td, $J=10.67$, 4.77 Hz, 3 H) 2.75 (td, $J=11.04$, 3.51 Hz, 2 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 1 H) 4.38 - 4.56 (m, 3 H) 6.68 - 6.78 (m, 3 H) 7.03 - 7.13 (m, 4 H) 7.20 - 7.32 (m, 3 H).

Ejemplo 7

1-(4-(Difluorometoxi)bencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-

1-il)pirrolidin-2-ona.



5

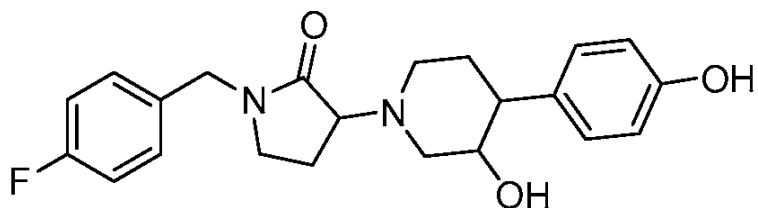
El intermediario P (209 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 33 mg de producto. LC/MS RT = 1,474 min. $(M+H)^+ = 417$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.49 - 1.64 (m, 2 H) 1.63 - 1.73 (m, 2 H) 1.88 - 1.96 (m, 1 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.26 - 2.39 (m, 2 H) 2.63 - 2.85 (m, 2 H) 3.00 - 3.05 (m, 1 H) 3.14 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 3.47 (s, 1 H) 4.37 (d, $J=18.07$ Hz, 2 H) 6.63 - 6.72 (m, 2 H) 6.97 - 7.38 (m, 7 H) 9.11 (s, 1 H).

10

Ejemplo 8

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

15



20

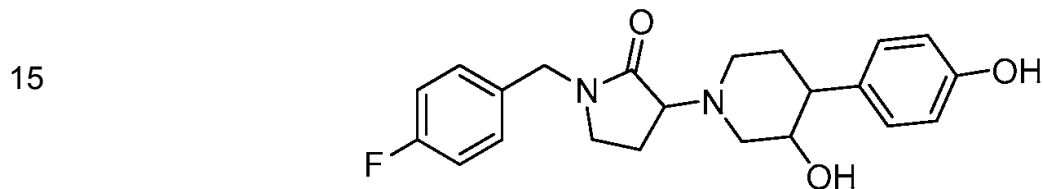
El intermediario AH (250 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener 36.8 mg de producto. LC/MS RT = 0.815, 0.830 min. $(M+H)^+ = 385$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 - 1.68 (m, 2 H) 1.86 - 1.96 (m, 1 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.34 - 2.43 (m, 0 H)

25

2.54 - 2.73 (m, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 1 H) 3.17 (s, 5 H) 3.40 - 3.55 (m, 3 H) 4.35 (s, 3 H) 6.66 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.01 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 7.26 (d, J=5.52 Hz, 2 H). Una porción del producto (31 mg) se separó en los
 5 diastereómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-AS H 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 30% de solvente B, donde el solvente A = CO₂ y el solvente B = 0.3% de DEA en metanol a un flujo total de 3 mL/min. El pico 1 mostró un RT de 3.21 min, pico 2 mostró un RT de 3.76 min, pico 3 mostró
 10 un RT de 5.47 min y el pico 4 mostró un RT de 4.38 min.

Ejemplo 9a

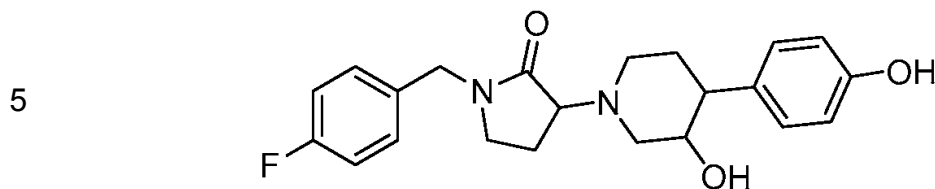
1-(4-Fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Primer diastereómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 4.5 mg. SFC (Método 108) RT
 20 = 3.21 min. LC/MS RT = 1.866 min. (M+H)⁺ = 385; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29-7.33 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 3.77-3.78 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 3H), 2.78 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 2.23-2.30 (m, 3H),
 25 2.09 (q, J = 8.40 Hz, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H).

Ejemplo 9b

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



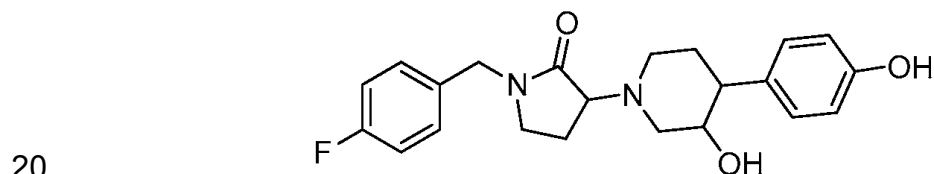
Segundo diastereómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 3.8 mg. SFC (Método 108) RT = 3.76 min. LC/MS RT = 1.872 min. $(M+H)^+ = 385$; RMN- ^1H 400 MHz (CD₃OD) δ 7.28-7.31 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 4H), 6.73 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.40 Hz, 1H), 3.75-3.76 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 3H), 2.88 (q, J = 7.20 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.20-2.32 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 1H).

10

15

Ejemplo 9c

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



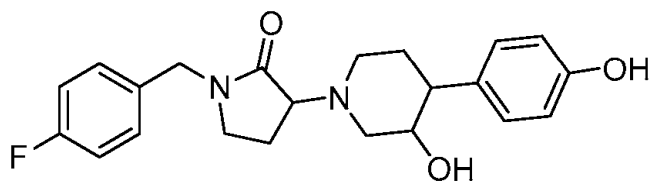
Tercer diastereómero eluido, pico 3, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 3.3 mg. SFC (Método 108) RT = 5.47min. LC/MS RT = 1.866 min. $(M+H)^+ = 385$; RMN- ^1H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30-7.33 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 4.42 (d, J =

25

14.80 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 4.40 Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.25-3.34 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 3H), 2.07-2.10 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 2H).

Ejemplo 9d

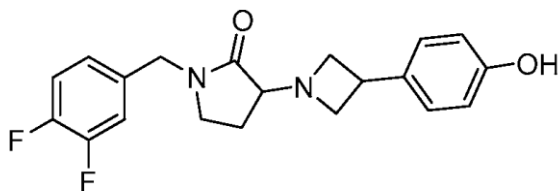
5 1-(4-Fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil-)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



10 Cuarto diastereómero eluido, pico 4, de la separación quiral del Ejemplo 8. Rendimiento 3.0 mg. SFC (Método 108) RT = 4.38 min. LC/MS RT = 1.869 min. (M+H)⁺ = 385; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28-7.31 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 4H), 6.73 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 4.40 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 18.00 Hz, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 2.98 (t, J = 14.00 Hz, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.29 (q, J = 6.40 Hz, 1H), 2.07 (q, J = 8.40 Hz, 1H), 1.75-1.79 (m, 2H).

Ejemplo 10

20 1-(3,4-Difluorobencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

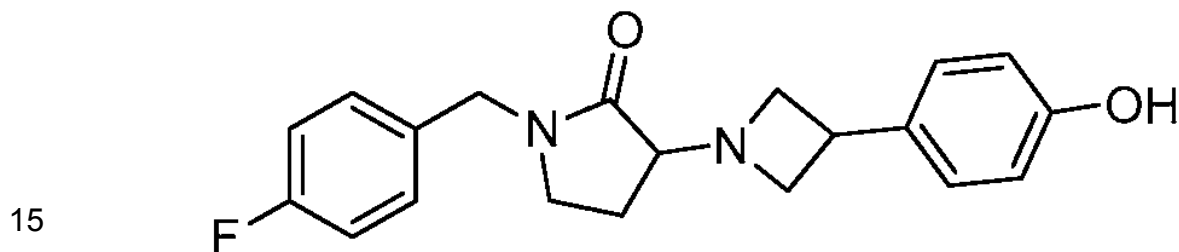


25 El intermediario Q (150 mg) se desprotegió usando las

condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 95 mg de producto. LC/MS RT = 1.245 min. (M+H)⁺ = 359; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 - 1.71 (m, 1 H) 1.99 - 2.16 (m, 1 H) 3.08 - 3.26 (m, 9 H) 3.48 - 3.55 (m, 2 H) 3.63 - 3.73 (m, 2 H) 4.36 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 6.70 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.05 - 7.12 (m, 1 H) 7.15 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.22 - 7.33 (m, 1 H) 7.37 - 7.47 (m, 1 H) 8.90 - 9.52 (m, 1 H).

Ejemplo 11

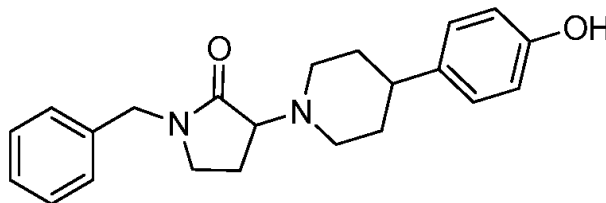
10 *1-(4-Fluorobencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidín-1-il)pirrolidín-2-ona.*



El intermediario R (160 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 84 mg de producto. LC/MS RT = 1.182 min. (M+H)⁺ = 341; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 - 1.71 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 3.08 - 3.27 (m, 6 H) 3.47 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 2 H) 4.35 (d, J=11.55 Hz, 2 H) 6.67 - 6.77 (m, 2 H) 7.11 - 7.22 (m, 4 H) 7.27 (dd, J=8.53, 5.52 Hz, 2 H) 9.21 (s, 1 H).

Ejemplo 12

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

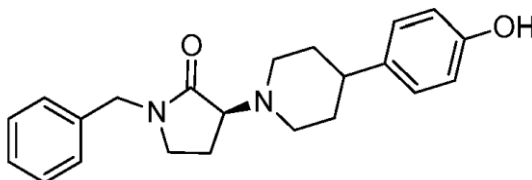


5

El intermediario A (1000 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 290 mg de producto. LC/MS RT = 1.394 min. (M+H)⁺ = 351. 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 1.58-1.72 (m, 4H), 1.91-1.94 (m, 3H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 3.15-3.31 (m, 4H), 4.39 (q, J = 50.00 Hz, 3H), 6.68 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.22-7.38 (m, 8H), 9.13 (s, 1H). La mayor parte del producto (250 mg) se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 30% de solvente B, donde solvente A = CO₂ y solvente B = 0.3% de DEA en metanol a un flujo total de 3 mL/min. El pico 1

15

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



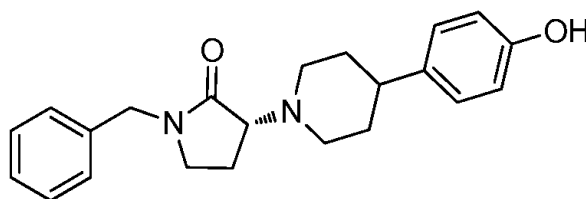
25

Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación

quiral del compuesto 12. Rendimiento 88 mg. LC/MS RT = 1.780 min. $(M+H)^+ = 351.2$; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.74 - 1.84 (m, 4 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.47 (td, $J=10.79$, 4.52 Hz, 2 H) 2.76 (td, $J=11.04$, 3.51 Hz, 1 H) 2.90 (d, $J=11.04$ Hz, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.64 (t, $J=9.04$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.60 (m, 2 H) 6.67 - 6.76 (m, 2 H) 7.04 - 7.09 (m, 2 H) 7.25 - 7.40 (m, 5 H).

Ejemplo 13b

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



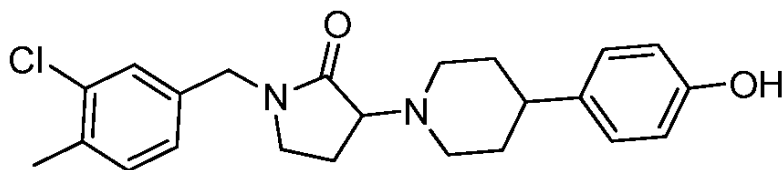
15

Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del compuesto 12. Rendimiento 96 mg. LC/MS RT = 1.783 min. $(M+H)^+ = 351.2$; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.74 - 1.86 (m, 4 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 2.15 - 2.25 (m, 1 H) 2.41 - 2.52 (m, 2 H) 2.76 (td, $J=11.04$, 3.51 Hz, 1 H) 2.90 (d, $J=11.04$ Hz, 1 H) 3.14 - 3.30 (m, 2 H) 3.64 (t, $J=9.04$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.58 (m, 2 H) 6.69 - 6.75 (m, 2 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.25 - 7.39 (m, 5 H).

Ejemplo 14

25 1-(3-Cloro-4-metilbencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-

il)pirrolidin-2-ona.

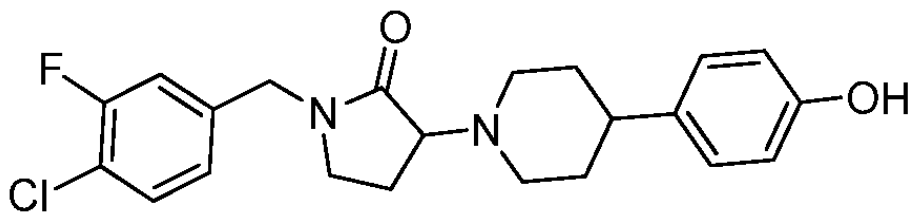


5

El intermediario K (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 2 mg de producto. LC/MS RT = 1.677 min. (M+H)⁺ = 399.0; RMN-¹H
 10 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 - 1.72 (m, 4 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 2.31 (s, 6 H) 2.69 - 2.81 (m, 2 H) 2.99 - 3.06 (m, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 3.44 - 3.51 (m, 1 H) 4.28 - 4.41 (m, 2 H) 6.63 - 6.72 (m, 2 H) 7.01 (s, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H) 9.08 - 9.15 (m,
 15 1 H).

Ejemplo 15

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



20

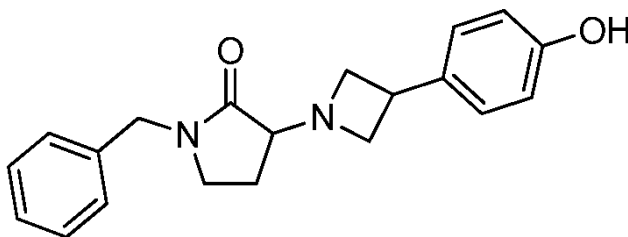
El intermediario J (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo
 25 que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener

15 mg de producto. LC/MS RT = 1.575 min. (M+H)⁺ = 403.0; RMN-
¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 - 1.60 (m, 3 H) 1.64 - 1.73
 (m, 3 H) 1.87 - 1.97 (m, 2 H) 2.04 - 2.13 (m, 2 H) 2.28 -
 2.39 (m, 3 H) 2.64 - 2.72 (m, 2 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 3.03
 5 (d, J=1 1.55 Hz, 2 H) 3.12 - 3.22 (m, 3 H) 3.49 (t, J=8.53
 Hz, 2 H) 4.31 - 4.48 (m, 3 H) 6.64 - 6.72 (m, 3 H) 7.02 (d,
 J=8.53 Hz, 3 H) 7.10 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 2 H) 7.26 (dd,
 J=10.04, 2.01 Hz, 2 H) 7.57 (t, J=8.03 Hz, 2 H) 9.12 (br. s.,
 1 H).

10

Ejemplo 16

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



15

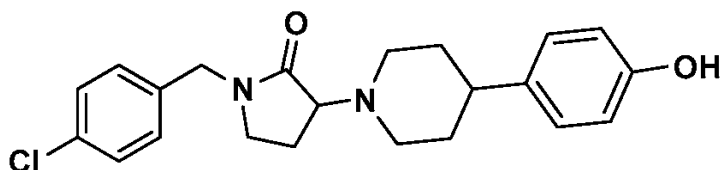
El intermediario L (150 mg) se desprotegió usando las
 condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo
 que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener
 40 mg de producto. LC/MS RT = 1.154 min. (M+H)⁺ = 323.0; RMN-
 20 ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 - 1.68 (m, 1 H) 2.03 - 2.12
 (m, 1 H) 3.1 1 - 3.25 (m, 4 H) 3.51 (t, J=7.37 Hz, 1 H) 3.62
 - 3.74 (m, 2 H) 4.28 - 4.44 (m, 2 H) 6.67 - 6.74 (m, 2 H)
 7.13 -7.38 (m, 7 H) 9.23 (br. s., 1 H).

Ejemplo 17

25

1-(4-Clorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidín-1-

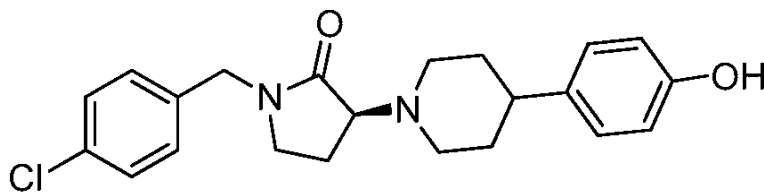
il)pirrolidin-2-ona.



5 El intermediario C (150 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 24 mg de producto. LC/MS RT = 1.576 min. $(M+H)^+ = 385$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.57 - 1.73 (m, 1 H) 2.19 - 2.33 (m, 2 H) 2.62 (d, J=7.93 Hz, 4 H) 2.77 (d, J=18.51 Hz, 3 H) 3.09 - 3.21 (m, 3 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 6.63 - 6.77 (m, 2 H) 7.00 (d, J=8.69 Hz, 2 H) 7.15 - 7.26 (m, 2 H) 7.33 - 7.49 (m, 2 H) 9.03 - 9.34 (m, 1 H). El producto racémico se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA
10 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 30% de solvente B, donde 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 5.94 min y el pico 2 mostró un RT de 10.59 min.

Ejemplo 18a

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

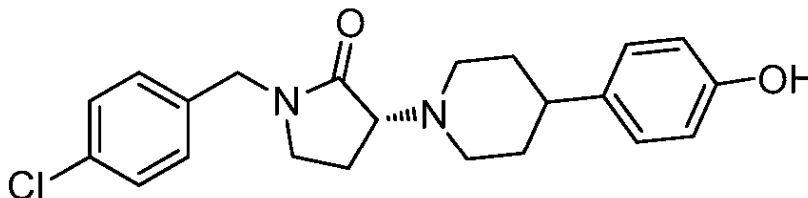


25 Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación

quiral del compuesto 17. Rendimiento 3.9 mg. LC/MS RT = 2.315 min. $(M+H)^+ = 385.0$; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.68 - 1.85 (m, 4 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.16 - 2.24 (m, 1 H) 2.37 - 2.50 (m, 2 H) 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 3.23 - 3.32 (m, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 4.37 - 4.45 (m, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.01 - 7.13 (m, 2 H) 7.20 - 7.30 (m, 2 H) 7.36 (s, 2 H).

Ejemplo 18b

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



15

Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del compuesto 17. Rendimiento 4.7 mg. LC/MS RT = 2.350 min. $(M+H)^+ = 385.2$; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.68 - 1.85 (m, 4 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.16 - 2.24 (m, 1 H) 2.37 - 2.50 (m, 2 H) 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 3.23 - 3.32 (m, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 4.37 - 4.45 (m, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.01 - 7.13 (m, 2 H) 7.20 - 7.30 (m, 2 H) 7.36 (s, 2 H).

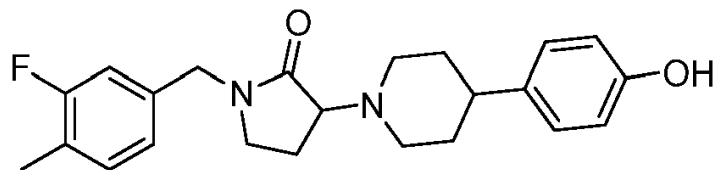
20

Ejemplo 19

1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-

25

il)pirrolidin-2-ona.



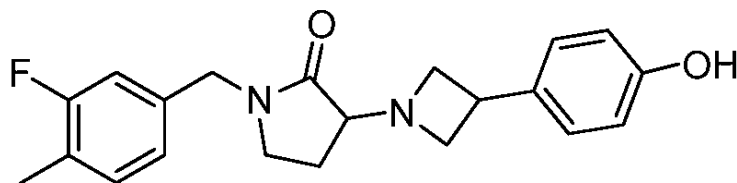
5

El intermediario D (120 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 18 mg de producto. LC/MS RT = 1.552 min. $(M+H)^+ = 383.0$; RMN-
 10 ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48 - 1.92 (m, 4 H) 2.21 (d, $J=1.13$ Hz, 4 H) 2.27 - 2.38 (m, 2 H) 2.68 - 2.86 (m, 1 H) 2.97 - 3.18 (m, 2 H) 3.41 - 3.65 (m, 1 H) 4.21 - 4.48 (m, 2 H) 6.56 - 6.74 (m, 2 H) 6.89 - 7.11 (m, 4 H) 7.21 - 7.35 (m, 1 H).

15

Ejemplo 20

1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-(3-(4-hidroxifenil)azetidina-1-il)pirrolidina-2-ona.



20

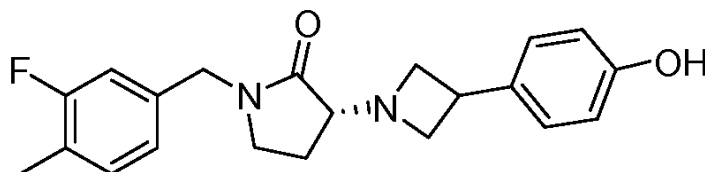
El intermediario AI (120 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener
 25 35 mg de producto. LC/MS RT = 1,400 min. $(M+H)^+ = 355.0$; RMN-

¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.21 (d, J=2.01 Hz, 3 H) 3.06 - 3.15 (m, 2 H) 3.22 - 3.33 (m, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 3.62 - 3.76 (m, 3 H) 4.33 (d, J=14.56 Hz, 2 H) 6.61 - 6.77 (m, 2 H) 6.87 - 7.02 (m, 2 H) 7.09 - 7.21 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H). Una porción del producto (25 mg) se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 40% de solvente B, donde solvente A = CO₂ y solvente B = 0.3% de DEA en metanol a un flujo total de 4 mL/min. El pico 1 mostró un RT de 1.81 min y el pico 2 mostró un RT de 2.38 min.

Ejemplo 21a

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

15

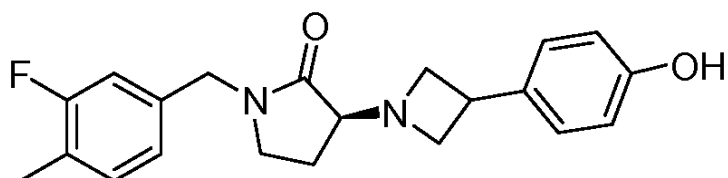


Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 20. Rendimiento 5.6 mg. LC/MS RT = 2.056 min. (M+H)⁺ = 355.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.65 - 1.82 (m, 1 H) 2.26 (d, J=2.01 Hz, 4 H) 3.29 (d, J=16.56 Hz, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.71 (s, 1 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.42 (d, J=17.07 Hz, 2 H) 6.65 - 6.79 (m, 2 H) 6.94 - 7.05 (m, 2 H) 7.14 - 7.27 (m, 3 H).

Ejemplo 21b

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

5

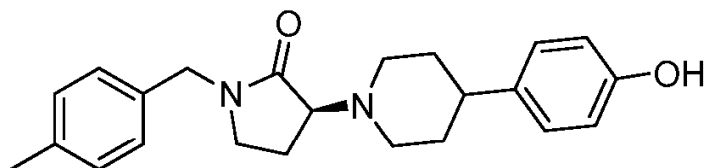


Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación
 10 quiral del Ejemplo 20. Rendimiento 4.1 mg. LC/MS RT = 2.043
 min. (M+H)⁺ = 355.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.65 -
 1.82 (m, 1 H) 2.26 (d, J=2.01 Hz, 4 H) 3.29 (d, J=16.56 Hz, 1
 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.71 (s, 1 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H)
 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.42 (d, J=17.07 Hz, 2 H) 6.65 - 6.79
 15 (m, 2 H) 6.94 - 7.05 (m, 2 H) 7.14 - 7.27 (m, 3 H).

Ejemplo 22

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

20

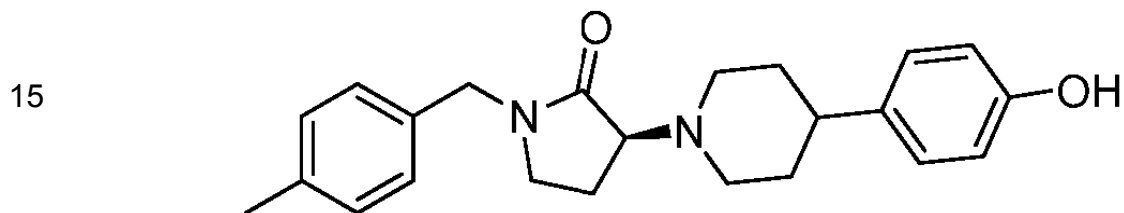


El intermediario F (1000 mg) se desprotegió usando
 las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un
 producto crudo que se purificó por HPLC preparativa
 25 (Método B) para obtener 98 mg de producto. LC/MS RT =

1.544 min. $(M+H)^+ = 365$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48 - 1.81 (m, 4 H) 1.84 - 2.16 (m, 2 H) 2.28 (s, 5 H) 2.60 - 2.88 (m, 2 H) 2.95 - 3.25 (m, 3 H) 3.40 - 3.55 (m, 1 H) 4.21 - 4.46 (m, 2 H) 6.62 - 7.18 (m, 8 H) 9.12 (br. s., 1 H). El
 5 racemato se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 30% de solvente B, donde solvente A = CO_2 y solvente B = 0.3% de DEA en metanol a un flujo total de 3 mL/min. El pico 1 mostró un RT de 6.67 min y el pico 2
 10 mostró un RT de 9.74 min.

Ejemplo 23a

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



Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 22. Rendimiento 6 mg.
 20 LC/MS RT = 1.849 min. $(M+H)^+ = 365.2$ RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.79 (ddd, $J=9.91, 6.15, 4.02$ Hz, 4 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.46 (d, $J=4.02$ Hz, 2 H) 2.75 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H) 2.83 - 2.93 (m, 1 H) 3.10 - 3.30 (m, 3 H) 3.62 (t, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.31 - 4.55 (m, 2 H) 6.67 - 6.77 (m,

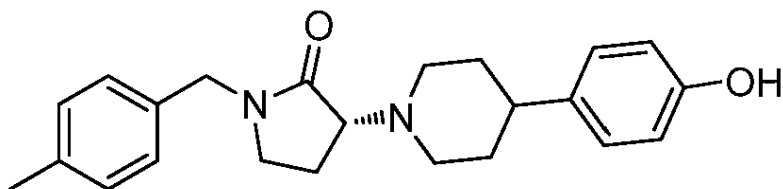
25

2 H) 7.02 - 7.10 (m, 2 H) 7.17 (br. s., 0 H).

Ejemplo 23b

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

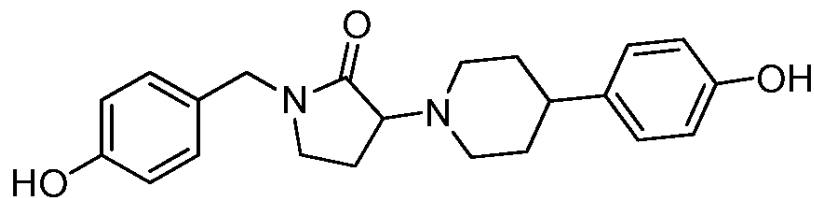
5



Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la
 10 separación quiral del Ejemplo 22. Rendimiento 34 mg.
 LC/MS RT = 1.841 min. $(M+H)^+ = 365.2$ RMN- ^1H (400 MHz,
 metanol- d_4) δ ppm 1.66 - 1.84 (m, 4 H) 2.01 - 2.21
 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.36 - 2.49 (m, 2 H) 2.73 (br.
 s., 1 H) 2.86 (br. s., 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 3 H) 3.30
 15 - 3.33 (m, 1 H) 3.60 (s, 1 H) 4.30 - 4.53 (m, 2 H)
 6.72 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.05 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H)
 7.10 - 7.22 (m, 4 H).

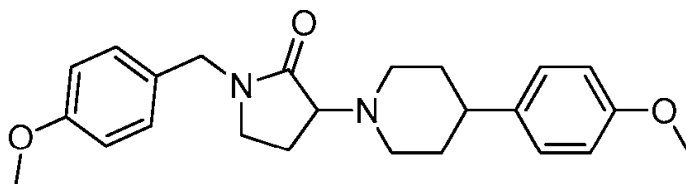
Ejemplo 24

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



25 **Paso A.** 1-(4-Metoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-

il)pirrolidin-2-ona.



- 5 Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pirrolidin-2-ona (G) (400 mg, 1.02 mmol), MeOH (4 ml) y etanol (8 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, seguido por la adición de Pd/C al 10% (108 mg). A continuación, la mezcla se agitó durante
- 10 la noche a temperatura ambiente y (1.75 kg/cm²) 25 psi de presión de hidrógeno. El catalizador se removi6 por filtraci6n a trav6s de Celite y el filtrado se concentr6 al vaci6. Rendimiento: 400 mg. LCMS (m6todo F) RT 2,36 min, m/z 395,2 (MH⁺).
- 15 **Paso B.** 1-(4-Hidroxibencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

El producto del paso A se desprotegi6 usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purific6 por HPLC preparativa (M6todo B) para obtener

20 60 mg del compuesto del t6tulo del Ejemplo 24. LC/MS RT = 1.012 min. (M+H)⁺ = 367.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 - 1.61 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.91 (s, 2 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.23 - 2.41 (m, 2 H) 2.60 - 2.80 (m, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.91 (s, 1 H) 4.20 - 4.34 (m, 2

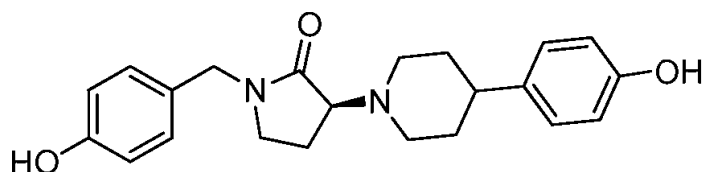
25 H) 6.60 - 6.77 (m, 4 H) 7.02 (d, J=8.03 Hz, 4 H) 9.10 (s, 1

H) 9.34 (s, 1 H). Una porción del producto (50 mg) se separó en los enantiómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 30% de solvente B, donde solvente A = CO₂ y solvente B = 0.3% de DEA
 5 en metanol a un flujo total de 3 mL/min. El pico 1 mostró un RT de 5.12 min y el pico 2 mostró un RT de 6.47 min.

Ejemplo 25a

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

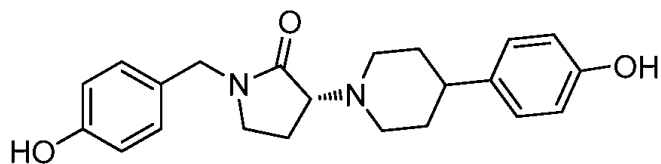
10



Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 24. Rendimiento 18 mg. LC/MS RT = 1.66 -
 15 1.83 (m, 4 H) 1.96 - 2.21 (m, 2 H) 2.38 - 2.51 (m, 2 H) 2.73 (td, J=11.04, 3.51 Hz, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 1 H) 3.08 - 3.31 (m, 3 H) 3.60 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.23 - 4.46 (m, 2 H) 6.65 - 6.82 (m, 4 H) 7.00 - 7.17 (m, 4 H).

Ejemplo 25b

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

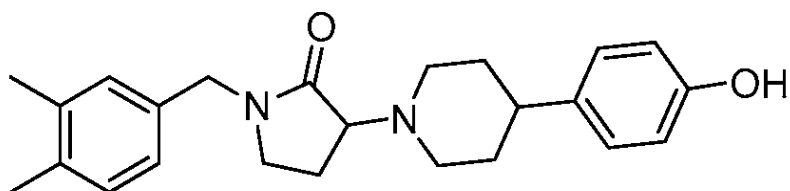


25 Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación

quiral del Ejemplo 24. Rendimiento 20 mg. LC/MS RT = 1.544 min. $(M+H)^+ = 367.2$ RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.66 - 1.84 (m, 4 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 2.38 - 2.49 (m, 2 H) 2.74 (td, $J=11.04$, 3.51 Hz, 1 H) 2.89
 5 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 3.08 - 3.30 (m, 3 H) 3.60 (t, $J=8.53$ Hz, 1 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 6.67 - 6.80 (m, 4 H) 7.02 - 7.17 (m, 4 H).

Ejemplo 26

1-*(3,4-Dimetilbencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona*.
 10

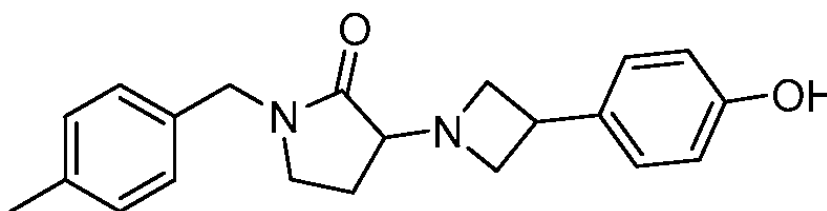


15 El intermediario H (200 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 21 mg de producto. LC/MS RT = 1.669 min. $(M+H)^+ = 379.0$ RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 367.2 ^1H NMR (400
 20 MHz, methanol- d_4) δ ppm 1.54 - 1.62 (m, 2 H) 1.90 (d, $J=13.05$ Hz, 3 H) 2.03 - 2.13 (m, 1 H) 2.65 - 2.81 (m, 2 H) 2.96 - 3.03 (m, 1 H) 3.10 (s, 2 H) 3.45 (s, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 4.20 - 4.41 (m, 2 H) 4.74 (s, 1 H) 6.84 - 6.95 (m, 2 H) 7.11 - 7.24 (m, 3 H) 7.26 - 7.36 (m, 2 H) 7.49 (dd,
 25 $J=8.28$, 1.25 Hz, 2 H).

Ejemplo 27

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

5



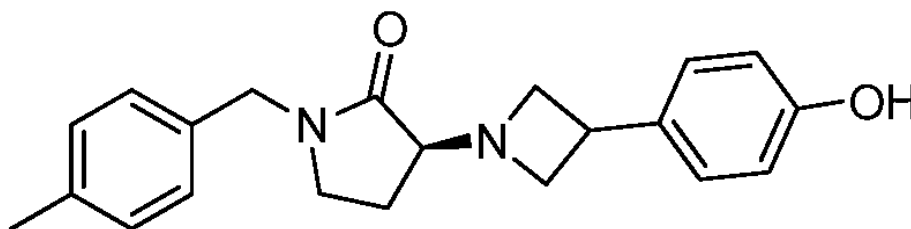
El intermediario I (110 mg) se desprotegió usando
 10 las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto
 crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B)
 para obtener 44 mg de producto. LC/MS RT = 1.341 min.
 $(M+H)^+ = 337.0$ RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 - 1.66
 (m, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.11 (d, J=1.51 Hz,
 15 3 H) 3.23 (s, 2 H) 3.46 - 3.53 (m, 1 H) 3.61 - 3.75 (m, 2
 H) 4.31 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 6.65 - 6.75 (m, 2 H) 7.05 -
 7.20 (m, 6 H) 9.19 - 9.27 (m, 1 H). Una porción del
 producto (34 mg) se separó en los enantiómeros
 individuales por SFC en una columna Lux Cellulose 2 250
 20 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 40% de solvente B,
 donde 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 4.65 min y el pico 2 mostró un RT de 3.54 min.

Ejemplo 28a

25 *(S)-3-(3-(4-Hidroxifenil)azetidín-1-il)-1-(4-metilbencil)-*

)pirrolidin-2-ona.

5

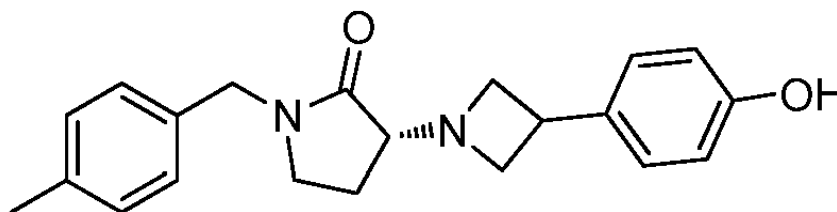


Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 27. Rendimiento 8 mg. LC/MS RT = 1.683 min. $(M+H)^+ = 337.2$ RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.683 min. $(M+H)^+ = 337.2$ ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ ppm 1.68 - 1.81 (m, 1 H) 2.18 - 2.24 (m, 1 H) 2.33 (s, 4 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 3.47 (s, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.78 - 3.85 (m, 1 H) 3.90 - 4.00 (m, 1 H) 4.41 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 6.76 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.08 - 7.22 (m, 6 H).

15

Ejemplo 28b
(R)-3-(3-(4-Hidroxifenil)azetidín-1-il)-1-(4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona.

20



25

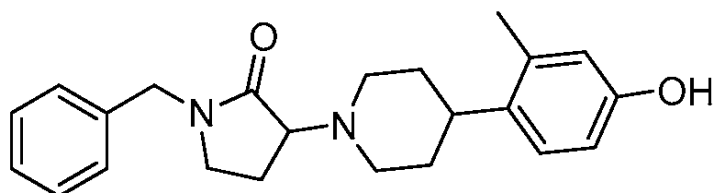
Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 27. Rendimiento 6 mg. LC/MS RT = 1.683 min. $(M+H)^+ = 337.2$ RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.71 - 1.81 (m, 1 H) 2.19 - 2.26 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 3.04 (s, 1 H) 3.15 - 3.26 (m, 1 H) 3.24 (s, 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 2 H) 3.68 - 3.73 (m, 1 H) 3.78 -

3.85 (m, 1 H) 3.91 - 4.00 (m, 1 H) 4.41 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.67 - 6.80 (m, 2 H) 7.10 - 7.22 (m, 6 H).

Ejemplo 29

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

5

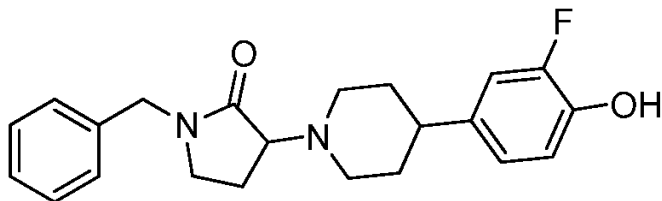


El intermediario S (200 mg) se desprotegió usando las
 10 condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo
 que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener
 30 mg de producto. LC/MS RT = 1.47 - 1.67 (m, 4 H) 1.84 -
 1.98 (m, 1 H) 2.01 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.27 - 2.39
 (m, 1 H) 2.67 - 2.82 (m, 1H) 2.99 - 3.07 (m, 2 H) 3.08 - 3.22
 15 (m, 1 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 4.29 - 4.47 (m, 2 H) 6.53 (s, 2
 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.25 - 7.32 (m,
 1 H) 7.35 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 8.98 (s, 1 H).

Ejemplo 30

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

20



25

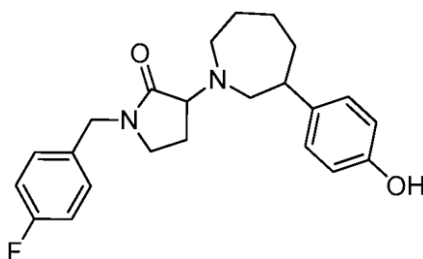
El intermediario T (200 mg) se desprotegió usando las

condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 38 mg de producto. LC/MS RT = 1.46 min. (M+H)⁺ = 369 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 1.65 - 1.75 (m, 2 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 2.23 - 2.43 (m, 2 H) 2.64 - 2.73 (m, 1 H) 2.76 - 2.82 (m, 1 H) 2.98 - 3.06 (m, 1 H) 3.09 - 3.22 (m, 2 H) 3.48 (s, 2H) 4.35 (s, 1 H) 4.28 - 4.37 (s, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 2 H) 6.94 - 7.03 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.34 (d, J=7.53 Hz, 2 H).

Ejemplo 31

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

15



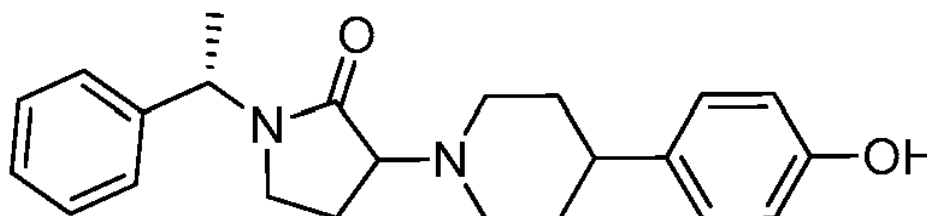
El intermediario V (120 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 19 mg de producto. LC/MS RT = 1.56 min. (M+H)⁺ = 383; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 - 1.85 (m, 6 H) 2.02 - 2.19 (m, 1 H) 2.59 - 2.84 (m, 4 H) 2.93 - 3.12 (m, 3 H) 3.51 - 3.66 (m, 1 H) 4.20 - 4.43 (m, 2 H) 6.59 - 6.72 (m, 2 H) 6.93 - 7.03 (m, 2 H) 7.05 - 7.16 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 8.98

- 9.15 (m, 1 H).

Ejemplo 32

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

5



10 El intermediario W (220 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 41 mg de producto. LC/MS RT = 1.45 min. (M+H)⁺ = 365.2; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.00 (q, J = 7.20 Hz, 3H), 1.62 (t, J = 46.00 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 1.20 Hz, 2H), 1.97-2.19 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 2.89-3.19 (m, 2H), 3.31 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 3H), 5.28 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 6.65-6.68 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H). Una

15

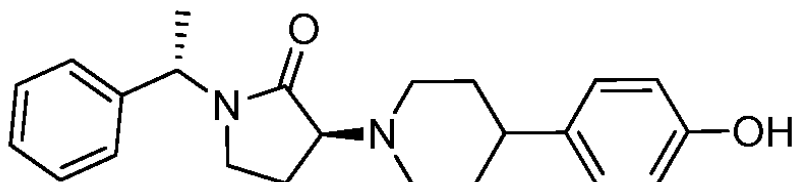
20 porción del producto (34 mg) se separó en los diastereómeros individuales por SFC en una columna Chiralpak-IA 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con 40% de solvente B, donde solvente A = CO₂ y solvente B = 0.3% de DEA en metanol a un flujo total de 4 mL/min. El pico 1 mostró un RT de 2.70 min y el

25 pico 2 mostró un RT de 4.03 min.

Ejemplo 33a

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

5



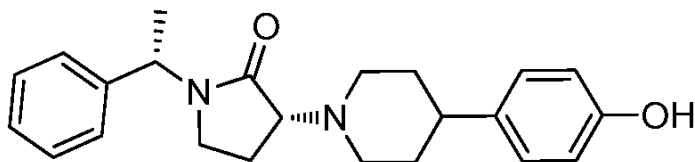
Primer diastereómero eluido, pico 1, de la separación quiral del Ejemplo 32. Rendimiento 6 mg. LC/MS RT = 2.28 min.

10 (M+H)⁺ = 365.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.44 (d, J=7.2, 3H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.95-3.05 (m 1H), 3.21 (m, 1H), 3.45 (t, J=8.8, 1H), 5.25 (d, J=7.2, 1H), 6.67 (dd, J=2, 6.8, 2H), 7.01 (d, J=8.4, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 9.1 (s, 1H).

Ejemplo 33b

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

20



Segundo diastereómero eluido, pico 2, de la separación quiral del Ejemplo 32. Rendimiento 8 mg. LC/MS RT = 2.29 min.

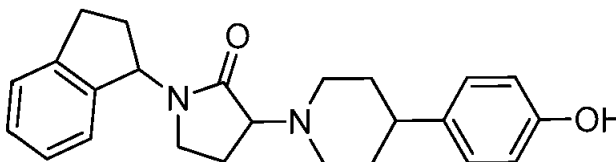
25 (M+H)⁺ = 365.2; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (d, J = 7.20 Hz,

3H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 1H),
 2.02-2.19 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.62-2.73 (m, 1H),
 2.75-2.83 (m, 2H), 2.97-3.15 (m, 1H), 3.60 (t, J = 8.80 Hz,
 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 2.00, 6.80 Hz, 2H),
 5 7.02 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.34-7.38 (m,
 2H), 9.10 (s, 1H).

Ejemplo 34

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

10

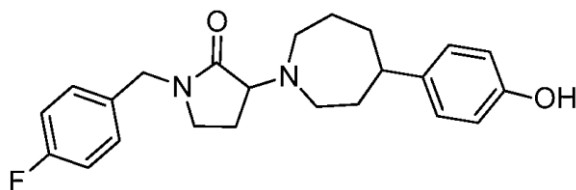


El intermediario Y (280 mg) se desprotegió usando
 15 las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un
 producto crudo que se purificó por HPLC preparativa
 (Método B) para obtener 7 mg de producto. LC/MS RT =
 1.52 min. (M+H)⁺ = 377; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
 1.56-1.59 (m, 2H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.83-2.11 (m,
 20 3H), 2.33-2.50 (m, 3H), 2.77-3.04 (m, 6H), 3.11-3.18
 (m, 4H), 3.49 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 8.00
 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.00, 6.60 Hz, 2H), 7.01-7.04
 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 3H).

Ejemplo 35

25 *1-(4-Fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)azepan-1-*

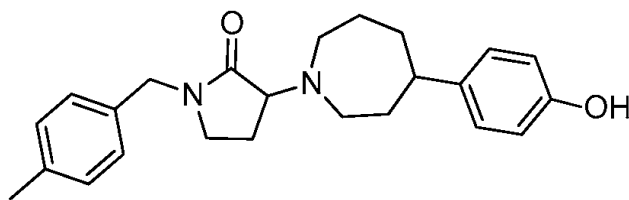
il)pirrolidin-2-ona.



5 El intermediario AA (110 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 25 mg de producto. LC/MS RT = 1.50 min. (M+H)⁺ = 383; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.67-1.81 (m, 7H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 3H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 10 3.13-3.18 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 4.35 (t, J = 3.20 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 3.60, 6.40 Hz, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H).

Ejemplo 36

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

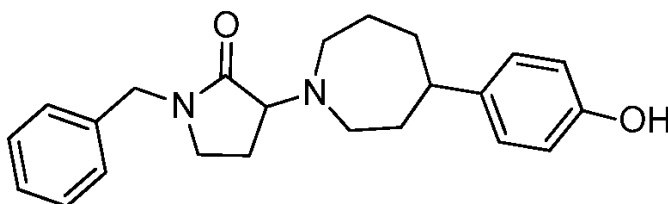


20 El intermediario AB (100 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 14 mg de producto. LC/MS RT = 1.60 min. (M+H)⁺ = 379.2; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50-89.00 (m, 7H), 2.13 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.62 25

(s, 1H), 4.35 (d, J = 14.00 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 12.00 Hz, 5H), 9.06 (s, 1H).

Ejemplo 37

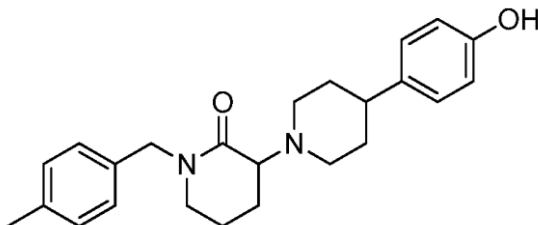
5 *1-Bencil-3-(4-(4-hidroxifenil)azepan-1-il)pirrolidin-2-ona.*



El intermediario AC (90 mg) se desprotegió usando las
 10 condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo
 que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener
 15 mg de producto. LC/MS RT = 1.44 min. (M+H)⁺ = 365.2 RMN-¹H
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.70-1.85 (m, 8H), 2.19-2.25 (m,
 1H), 2.66-2.71 (m, 3H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.96-3.15 (m, 1H),
 15 3.14-3.20 (m, 3H), 3.61 (t, J = 4.00 Hz, 3H), 4.37 (t, J =
 7.20 Hz, 4H), 6.65 (dd, J = 2.00, 8.60 Hz, 2H), 6.98 (d, J =
 8.40 Hz, 2H), 7.20-7.33 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H).

Ejemplo 38

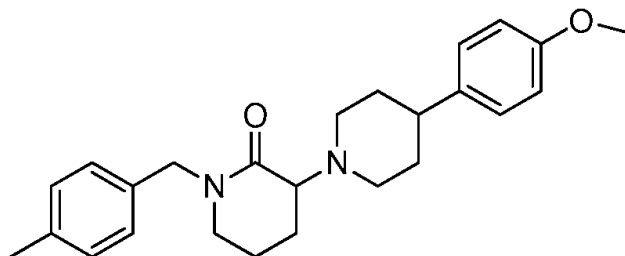
20 *4-(4-Hidroxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona.*



25 **Paso A.** *4-(4-Metoxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-*

bipiperidin]-2'-ona.

5



El intermediario AD (130 mg) se hidrogenó como en el Ejemplo 24 para obtener 130 mg 4-(4-metoxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona. LCMS (método) RT 1.08 min, m/z 393.6 (MH⁺).

10

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

El intermediario (4-(4-metoxifenil)-1'-(4-metilbencil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona) (130 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 38. LC/MS RT = 1.42 min. (M+H)⁺ = 379.2 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.79 - 2.07 (m, 6 H) 2.29 (s, 5 H) 2.65 - 2.79 (m, 1 H) 3.10 - 3.31 (m, 7 H) 4.26 - 4.37 (m, 1 H) 4.46 (s, 1 H) 4.57 - 4.70 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.04 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.18 (s, 4 H) 9.16 - 9.34 (s, 1 H) 9.56 - 9.72, (s, 1 H).

20

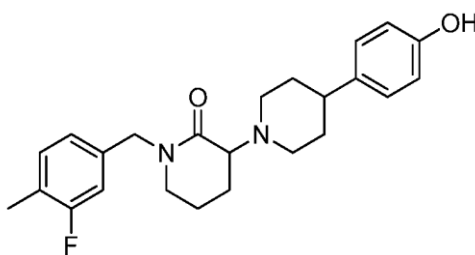
Ejemplo 39

25

1'-(3-Fluoro-4-metilbencil)-4-(4-hidroxifenil)-[1,3'-

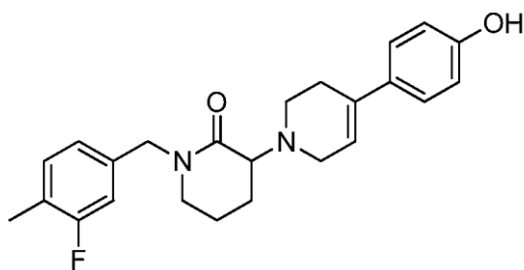
bipiperidin]-2'-ona.

5



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

10



El intermediario AE (100 mg) se hidrogenó como en el Ejemplo 24 para obtener ~ 100 mg 1'-(3-fluoro-4-metilbencil)-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona cruda como una mezcla 2:1 con material de partida sin reaccionar. LCMS (método) RT 1.12 min, m/z 411,3 (MH⁺), 1,16 min, m/z 409,2 (MH⁺ - H₂).

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

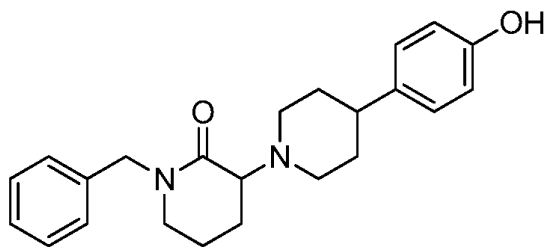
El intermediario 1'-(3-fluoro-4-metilbencil)-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona (100 mg) se desprotegió usando las condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 25 mg del compuesto del

título del Ejemplo 39. LC/MS RT = 1.52 min. (M+H)⁺ = 399 RMN-
¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 - 1.91 (m, 8 H) 2.12 - 2.26
 (m, 3 H) 2.29 - 2.49 (m, 2 H) 2.75 - 2.93 (m, 2 H) 2.98 -
 3.27 (m, 4 H) 4.36 - 4.59 (m, 2 H) 6.59 -6.75 (m, 2 H) 6.92 -
 5 7.07 (m, 4 H) 7.19 - 7.31 (m, 1 H) 9.00 - 9.20 (m, 1 H).

Ejemplo 40

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

10



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

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

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

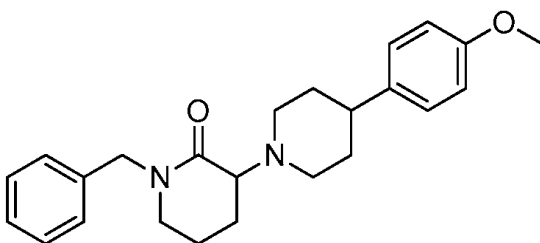
20 La 1'-bencil-4-(4-metoxifenil)-[1,3'-bipiperidin]-2'-ona cruda del paso A se desprotegió como en el ejemplo 1 para obtener un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener 75 mg del compuesto
 25 del título del Ejemplo 40. LC/MS RT = 1.27 min. (M+H)⁺ =

365.2 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 - 1.60 (m, 2 H)
 1.63 - 1.90 (m, 5 H) 2.31 - 2.48 (m, 2 H) 2.80 - 2.91 (m,
 2 H) 3.18 (s, 6 H) 4.43 - 4.61 (m, 2 H) 6.68 (d, J=8.53
 Hz, 2 H) 7.02 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 3 H)
 5 7.34 (d, J=7.53 Hz, 2 H). Una porción (63 mg) se separó en
 los enantiómeros separados por SFC en una columna
 Chiralpak-OD-H 250 mm X 4.6 mm, 5 micrones eluyendo con
 30% de solvente B, donde solvente A = CO₂ y solvente B =
 0.3% de DEA en metanol a un flujo total de 3 mL/min. El
 10 pico 1 mostró un RT de 4.50 min y el pico 2 mostró un RT
 de 5.86 min.

Ejemplo 41a

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

15



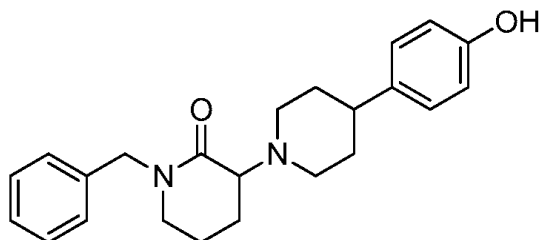
Primer enantiómero eluido, pico 1, de la separación
 quiral del Ejemplo 40. Rendimiento 11 mg. LC/MS RT = 1.94
 20 min. (M+H)⁺ = 365.2 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 .
 1.59 (m, 2 H) 1.61 - 1.73 (m, 3 H) 1.85 (s, 3 H) 2.50 (br. s,
 2 H) 2.79 -2.90 (m, 2 H) 3.02 - 3.29 (m, 3H) 4.47 (s, 1 H)
 4.54 (s, 1 H) 6.67 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.02 (d, J=8.53 Hz, 2
 H) 7.19 - 7.40 (m, 5 H) 8.87 - 9.09 (m, 1 H).

25

Ejemplo 41b

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

5

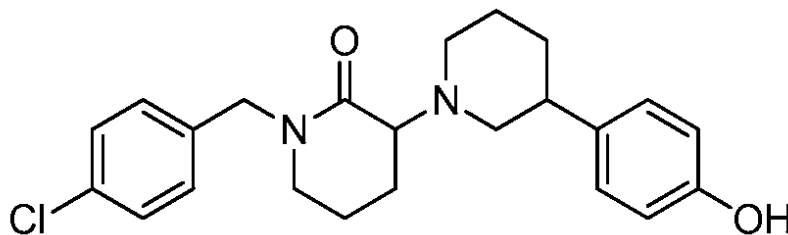


Segundo enantiómero eluido, pico 2, de la separación
quiral del Ejemplo 40. Rendimiento 7 mg. LC/MS RT = 1.94 min.
(M+H)⁺ = 365.2 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (br. s., 2
10 H) 1.54 (br. s., 2 H) 1.65 (d, J=10.95 Hz, 3 H) 1.82 (d,
J=15.11 Hz, 3 H) 2.44 (br. s., 2 H) 2.85 (br. s., 2 H) 3.02 -
3.20 (m, 3 H) 3.25 (dd, J=9.82, 6.04 Hz, 2 H) 4.35 -4.50 (m,
1 H) 4.52 - 4.67 (m, 1 H) 6.57 - 6.72 (m, 2 H) 6.94 - 7.08
(m, 2 H) 7.18 -7.31 (m, 3 H) 7.34-7.36 (2 , m), 8.89 - 9.24
15 (m, 1 H).

Ejemplo 42

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

20

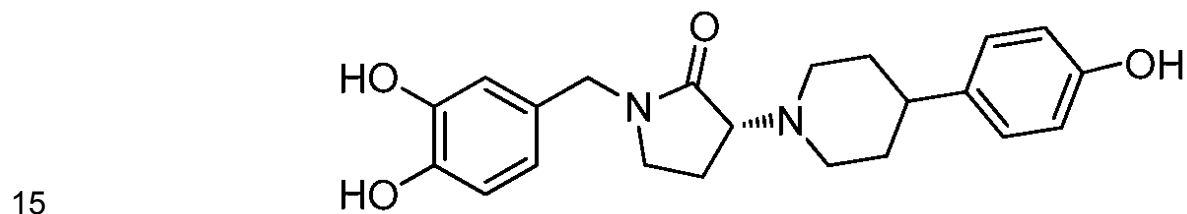


El intermediario AG (120 mg) se desprotegió usando las
condiciones en el Ejemplo 1 para obtener un producto crudo
25 que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener

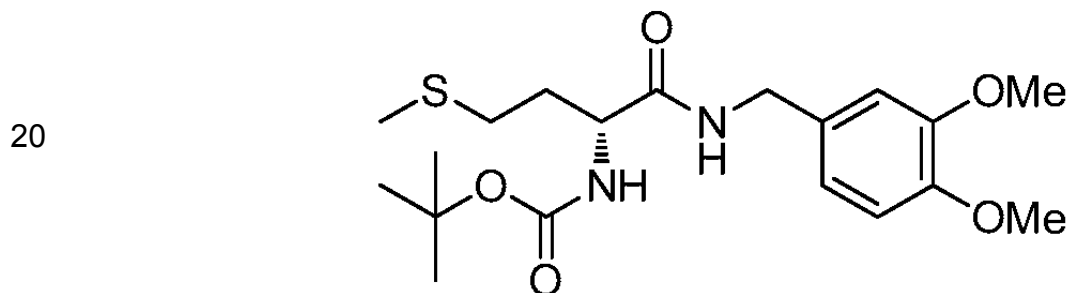
un par de diastereómeros racémicos (de dos posibles pares).
 Rendimiento 19 mg. LC/MS RT = 1,56 min. (M+H)⁺ = 399 RMN-¹H
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m,
 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 3 H) 2.22 - 2.36 (m, 1 H) 3.05 - 3.20
 5 (m, 3 H) 3.22 - 3.38 (m, 5 H) 4.17 - 4.31 (m, 1 H) 4.44 -
 4.54 (m, 1 H) 4.58 - 4.71 (m, 1 H) 6.67 - 6.78 (m, 2 H) 7.01
 - 7.14 (m, 2 H) 7.24 - 7.38 (m, 2 H) 7.34 - 7.49 (m, 2 H)
 9.23 - 9.41 (m, 1 H) 9.60 - 9.76 (m, 1 H).

Ejemplo 43

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



Paso A. (R)-(1-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo.



A una solución a 0°C de (3,4-dimetoxifenil)metanamina (2
 g, 12 mmol) en DCM (20 mL) se añadió secuencialmente ácido
 25 (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoico

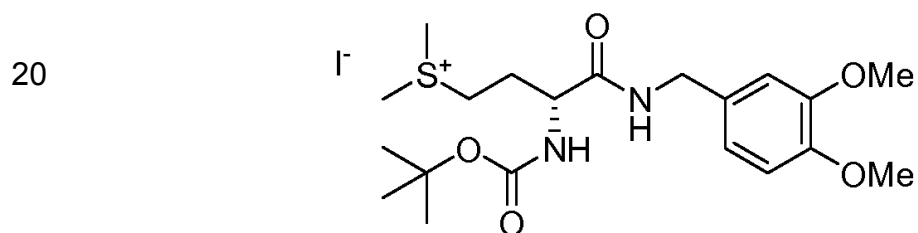
(3.28 g, 13.2 mmol), PyBOP (6.85 g, 13.2 mmol) y DIPEA (4.18 mL, 23.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de agua y la mezcla se

5 extrajo dos veces con 100 mL de DCM. La fracción orgánica se lavó con 50 mL de agua, 50 mL de salmuera y las capas se separaron. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por

10 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento 3.5 gramos (R)-(1-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo. LCMS (Método F) RT 2.3 min, m/z 399.2 (MH⁺); RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1.41 (s, 9H), 1.91-1.98 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.47-2.61

15 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 4.25-4.27 (br s, 1H), 4.33-4.42 (m, 2H), 5.16 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.80 (s, 3H).

Paso B. Yoduro de (R)-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-dimetoxibencilamino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio.

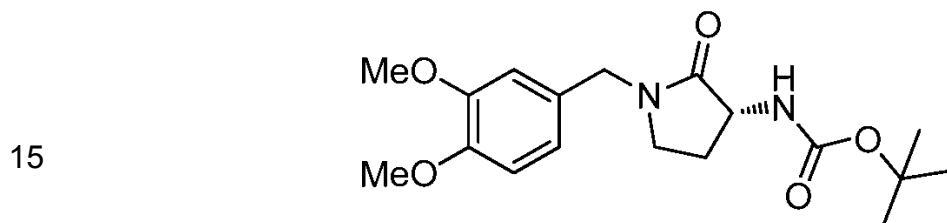


Una mezcla de (R)-(1-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (2 g, 5

25 mmol) y yoduro de metilo (24 mL, 381 mmol) se agitó a

temperatura ambiente durante 48 hrs. El solvente luego se evaporó y el residuo se trituró con éter y se secó a alto vacío. Rendimiento 2 g. LCMS (Método J) RT 0.64 min, m/z 413.1 (M^+); RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1.40 (s, 9H),
 5 2.08-2.21 (br s, 1H), 2.55-2.70 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.70-3.80 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.45-4.55 (br s, 1H), 6.07 (d, J=6.8, 1H) 6.79 (d, J=8, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H). El producto crudo de reacción se usó directamente en el
 10 siguiente paso.

Paso C. (R)-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo.

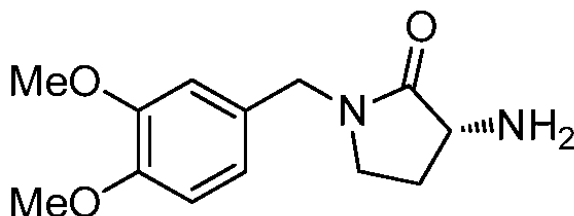


A una solución a 0°C de (R)-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio, sal de yoduro (2 g, 3.7 mmol) en
 20 THF (50 mL) se añadió LHMDs (3.7 mL, 3.7 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante otras 2 hrs. A continuación, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y agua. La mezcla se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó
 25 con agua y salmuera. Luego se secó sobre sulfato de sodio, se

filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 50% de acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento 0.8 gms de (R)-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo. LCMS (método
 5 P) RT 0.82 min, m/z 351.2 (MH^+); RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1.45 (s, 9H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.57-2.60 (br s, 1H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 4.12-4.25 (br s, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.14 (br s, 1H), 6.75-6.82 (m, 3H).

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

10

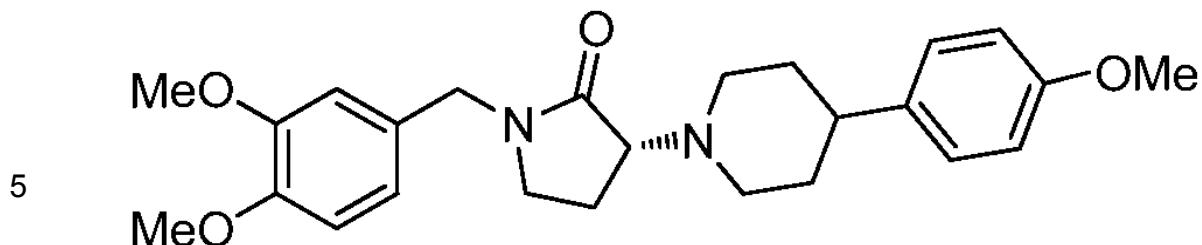


A una solución a 0°C de (R)-(1-(3,4-dimetoxibencil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.7 g, 2 mmol)
 15 en dioxano (2 mL) se añadió gota a gota HCl (1 mL, 12 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 2 h. Luego se concentró al vacío y el residuo se trituroó con éter dietílico. Rendimiento 400 mg de
 20 (R)-3-amino-1-(3,4-dimetoxibencil)-pirrolidin-2-ona cruda. LCMS (Método J) RT 0.5 min, m/z 251.1 (MH^+), RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 2.48 (br s, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.8-3.95 (m, 6H), 4.4 (br s, 3H), 6.76 (br s, 3H), 8.81 (br s, 3H).

25 **Paso****E.**

(R)-1-(3,4-Dimetoxibencil)-3-(4-(4-

metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



A una solución de (R)-3-amino-1-(3,4-dimetoxibencil)pirrolidin-2-ona (0.4 g, 1.6 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió dimetansulfonato de 2-(4-metoxifenil)propan-1,3-diílo (0.8 g, 1.8 mmol) (preparado como en GAG Suliok *et al*; *J Med Chem* 2001, 44, 1938-1950 y N Ríos-Lombardia *et al*, *J Org Chem* 2011, 76, 5709-5718) y DIPEA (0.84 mL, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla luego se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró, el solvente se removió al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 20% de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 200 mg de (R)-1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona. LCMS (método J) RT 0.71 min, m/z 425.2 (MH⁺), RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ 1.82-1.89 (m, 4H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.08-3.23

10

15

20

25

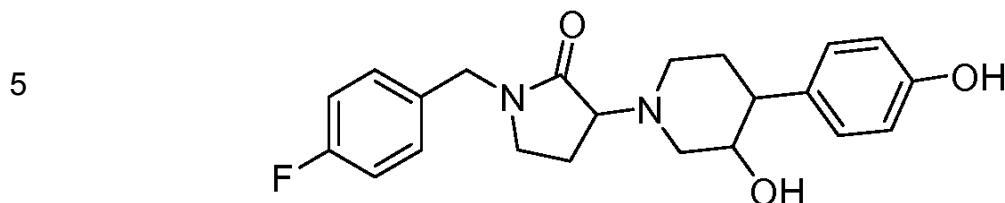
(m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.34 (d, J=14, 1H), 4.51 (d, J=14, 1H), 6.81 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.14-7.14 (m, 2H).

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

A una solución a 0°C de (R)-1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (0.03 g, 0.07 mmol) en DCM (5 mL) se añadió gota a gota tribromuro de boro (0.07 mL, 0.07 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La mezcla luego se extrajo con DCM (100 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método B) para obtener 5.6 mg del compuesto del título del Ejemplo 43, en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS (método N) RT 0.93 min (99% AP) m/z 383.0 (MH⁺); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45-1.65 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.67-2.68 (m, 2H), 3.04-3.31 (m, 3H), 4.06-4.25 (m, 2H), 6.46-6.49 (m, 1H), 6.60-6.68 (m, 4H), 7.00-7.03 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

Ejemplo 44 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

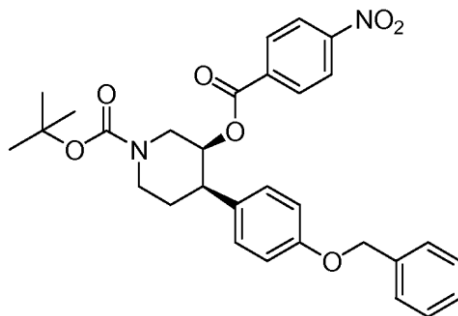
1-(4-Fluorobencil)-3-(cis-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



E-1 y E-2. estereoquímica indeterminada

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

10



15

Una mezcla de dietilazodicarboxilato (12.9 mL, 81 mmol de 40% de solución de tolueno), trifenilfosfina (22 mL, 83 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (6.97 g, 42 mmol) y 200 mL de tetrahidrofurano se agitó durante 10 min bajo una atmósfera de Ar. A continuación, se añadió una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 56, Paso D, 8 g, 20.9 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó con

20

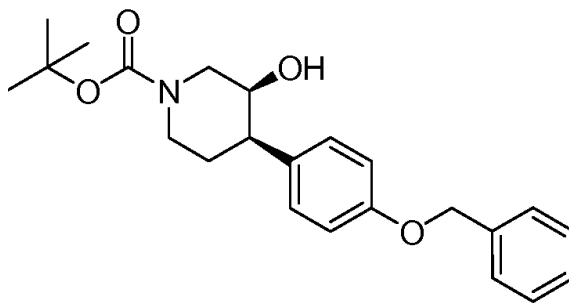
25

agua y se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo.

Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 750 gm, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo/hexano) para
 5 obtener 6 gms de $(\pm)$ -rel-(3S,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-(4-nitrobenzoiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS (Método F) RT 2.68 min (87% AP), m/z 476.8 (MH^+ -t-butilo).

Paso B. $(\pm)$ -rel-(3S,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

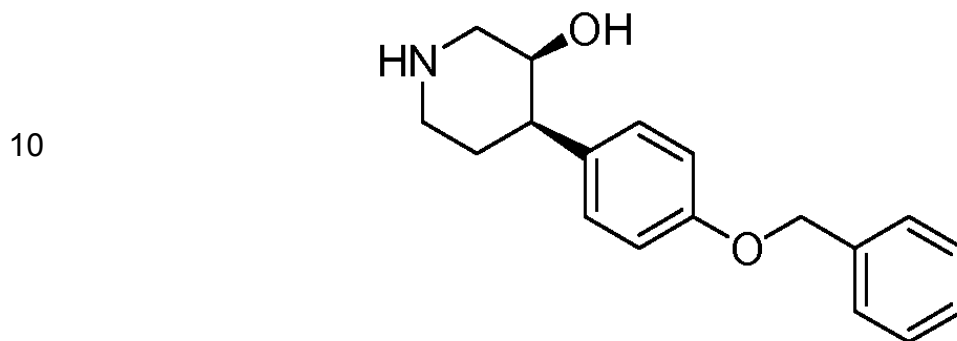
10



15 A una suspensión de KOH (5.06 g, 90 mmol), agua (60 ml) y tetrahidrofurano (200 ml) se añadió 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 11.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó con
 20 200 mL de agua y se extrajo dos veces con 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución 1.5 N de HCl y luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo 4 g, $(\pm)$ -rel-(3S,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-
 25 butilo), se usó en el siguiente paso sin purificación

adicional. LCMS (método F) RT 2.44 min (95% AP), m/z 382 (M-H) (modo negativo); RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.29-7.44 (m, 5H), 7.71 (d, J=8.4, 2H), 6.91 (d, J=8.4, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 3.80-4.20 (m, 2H), 3.70 (br s, 1H),
 5 2.60-3.05 (m, 3H), 1.95-2.20 (m, 1H), 1.35 (s, 9 H).

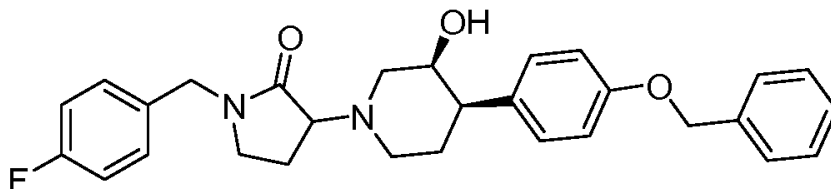
Paso C. Clorhidrato de (±)-rel-(3S,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)piperidin-3-ol.



A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-
 15 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.26 mmol) en 10 mL éter dietílico se añadió HCl 4 M en dioxano (1.3 mL, 5.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con éter. Rendimiento 80 mg
 20 (88%), LCMS (Método J) RT 0.73 min (92% AP), m/z 284.2 (MH⁺), RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.30-7.45 (m, 5H), 7.27 (d, J=8.4, 2H), 6.97 (d, J=8.7, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.44 (d, J=12.6, 2H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.95 (d, J=12.6, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H),
 25 1.82 (d, J=13.2, 1H).

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

5

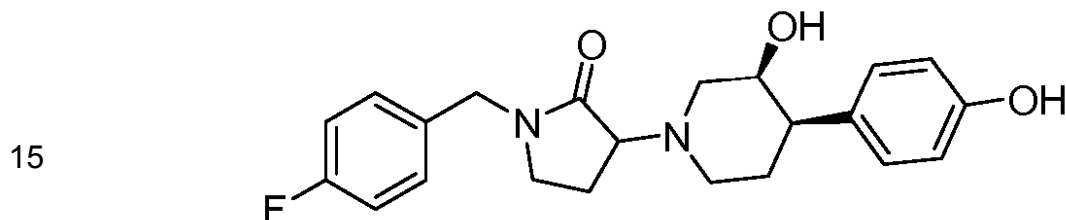


A una mezcla de $(\pm)$ -rel-(3*S*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)piperidin-3-ol, HCl (260 mg, 0.81 mmol), 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (442 mg, 1.63 mmol, Intermediario 3) y DMF (3 mL) se añadió trietilamina (0.57 mL, 4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 1 hora a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y dos veces se extrajo con 20 mL de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método F), recolectando dos diastereómeros racémicos D1 (90 mg) y D2 (100 mg). La estereoquímica relativa de D1 y D2 no se determinó. Datos para D1 (primer diastereómero eluido): LCMS (método E) RT 2.90 min, m/z 475 (MH⁺), RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 - 7.37 (m, 4 H), 7.36 - 7.25 (m, 3 H), 7.23 - 7.15 (m, 4 H), 6.93 - 6.89 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.37 (d, J = 14.1 Hz, 2 H), 3.84 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.72 - 3.66 (m, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 3.16 (d, J = 19.6 Hz, 2 H), 3.07 - 3.00 (m, 1 H), 2.89 (s, 1 H), 2.80 - 2.74 (m, 1 H), 2.59 - 2.53 (m,

25

1 H), 2.38 - 2.30 (m, 1 H), 2.19 - 2.06 (m, 2 H), 1.88 (s, 1 H), 1.53 - 1.44 (m, 1 H). Datos para D2 (segundo diastereómero eluido): LCMS (método E) RT 2.37 min, m/z 475 (MH⁺), RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 - 7.37 (m, 4 H),
 5 7.35 - 7.25 (m, 3 H), 7.22 - 7.16 (m, 4 H), 6.93 - 6.89 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.44 - 4.30 (m, 2 H), 3.99 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.72 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.51 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.21 - 3.10 (m, 2 H), 2.97 - 2.92 (m, 1 H), 2.85 - 2.80 (m, 2 H), 2.54 (br. s., 1 H), 2.47 (s, 1 H), 2.16 - 2.06 (m, 2 H),
 10 1.92 (s, 1 H), 1.48 - 1.42 (m, 1 H).

Paso E. (±)-rel-1-(4-fluorobencil)-3-((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla de 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-pirrolidin-2-ona (D2 del Paso E, 85 mg, 0.18 mmol), metanol (5 mL) y 38 mg
 20 Pd/C al 10% se agitó en un recipiente a presión durante la noche bajo (8.78 kg/cm²) 125 psi de presión de hidrógeno. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad para obtener 70 mg de 1-(4-fluorobencil)-3-(*cis*-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-
 25 piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona racémica. LCMS (método J) RT

= 0.63 (52% AP), 0.66 (31% AP) min, m/z 385.4 (MH⁺); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.27-7.28 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.4, 2H), 6.45 (d, J=8.4, 2H), 4.39 (d, J=15, 1H), 4.32 (d, J=15, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.66 (m, 1H),
 5 3.47 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.46 (d, J=12, 1H). La estereoquímica relativa completa no se determinó.

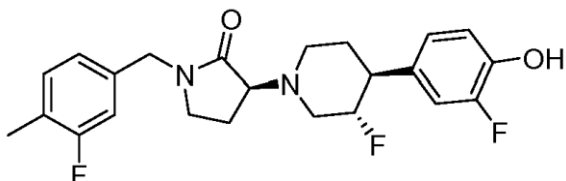
Paso F. 1-(4-Fluorobencil)-3-(cis-3-hidroxi-4-(4-
 10 hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

El producto del Paso E, 1-(4-fluorobencil)-3-(3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (70 mg, 0.182 mmol), se separó por SFC (método C-3) en dos enantiómeros, Ejemplo 44 E-1 (12 mg) y E-2 (10 mg). E-1 se
 15 volvió a purificar por HPLC preparativa (método B). Las configuraciones absolutas no se determinaron. Datos para E-1: LCMS (método N) RT 1.34 min (99% AP), m/z 385.0 (MH⁺), SFC quiral (método C-3) RT 3.2 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 2.02 - 2.35 (m, 3 H) 2.50 - 2.70 (m,
 20 2 H) 2.79 - 2.91 (m, 2 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.73 (s, 1 H) 3.84 (br. s., 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 4.51 - 4.60 (m, 1 H) 6.71 - 6.77 (m, 2 H) 7.06 - 7.18 (m, 4 H) 7.32 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 2 H). Datos para E-2: LCMS (método F) RT 1.97 min (95% AP), m/z 385.0 (MH⁺), SFC quiral
 25 (método C-3) RT 7.4 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm

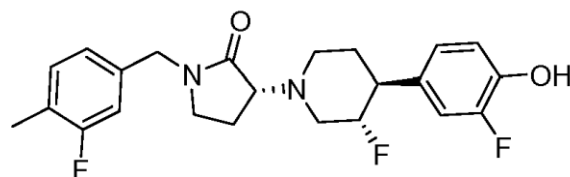
1.59 - 1.68 (m, 1 H) 2.02 - 2.35 (m, 3 H) 2.50 - 2.70 (m, 2 H) 2.79 - 2.91 (m, 2 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.73 (s, 1 H) 3.84 (br. s., 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 4.51 - 4.60 (m, 1 H) 6.71 - 6.77 (m, 2 H) 7.06 - 7.18 (m, 4 H) 7.32 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 2 H).

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

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

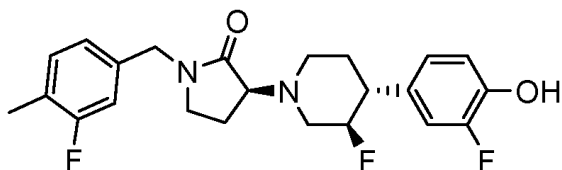


15 Ejemplo 45, P-1

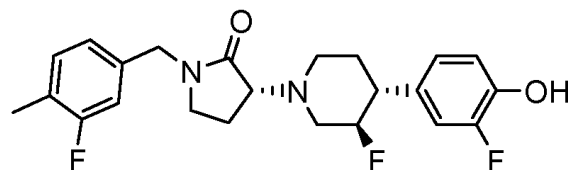


Ejemplo 45, P-2

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



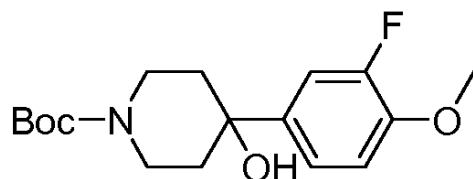
25 Ejemplo 45, P-3



Ejemplo 45, P-4

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

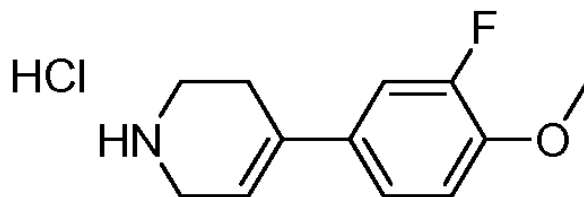
5



Una solución agitada de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de
 terc-butilo (4.5 g, 22.6 mmol) en éter dietílico (100 mL) a
 0°C se trató con una solución de bromuro de (3-fluoro-4-
 10 metoxifenil)magnesio (49.7 mL, 24.8 mmol, 0.5 M en
 tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se dejó calentar
 hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Luego se
 diluyó con 100 mL de agua y las capas se separaron. La capa
 acuosa se extrajo tres veces con 150 mL de acetato de etilo y
 15 las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato
 de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El
 residuo se purificó por cromatografía en gel de
 sílice (columna de 120 g) eluyendo con 30% de acetato
 de etilo en éter de petróleo para obtener 6.5 g de 4-
 20 (3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de
 terc-butilo en forma de un líquido transparente; RMN-¹H (400
 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.47 (m, 11 H) 1.52 - 1.61 (m, 2
 H) 1.69 -1.84 (m, 2 H) 3.03 - 3.22 (m, 2 H) 3.77 - 3.89 (m, 6
 H) 5.09 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.25 -
 25 7.33 (m, 1 H).

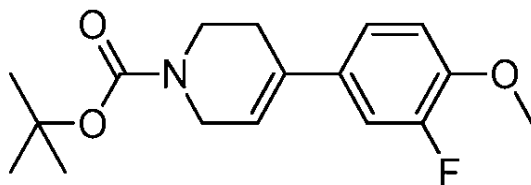
Paso B. Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

5



A una solución agitada de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6.5 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) a 0°C se añadió 50 mL de HCl 1 M (solución en dioxano) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El solvente luego se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para obtener 4.5 g de clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina crudo en forma de un sólido que luego se aisló por filtración y usado sin purificación adicional. LCMS (Método P) RT 0.57 min, m/z 208 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 - 2.61 (m, 2 H), 3.12 - 3.38 (m, 3 H) 3.80 - 3.94 (m, 3 H) 3.95 - 4.12 (m, 2 H) 7.10 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 1 H) 7.51 (dd, J=13.05, 2.51 Hz, 1 H) 9.27 - 9.63 (m, 2 H).

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



A una solución agitada de clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-

metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4.5 g, 18.5 mmol) y trietilamina (7.7 mL, 55 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C se añadieron 5.6 mL (24 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó

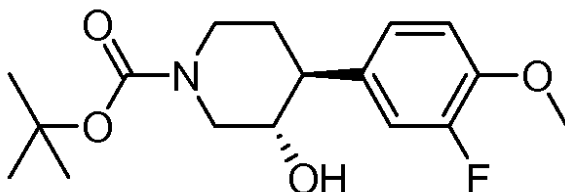
5 durante 12 h. Luego se diluyó con DCM (100 mL) y agua (100 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo otra vez con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 4-(3-fluoro-4-

10 metoxifenil)-5,6-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo crudo (6 g) en forma de un líquido que se purificó usando una columna de 80 g de gel de sílice eluyendo con 17% - 30% de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 4.5 g del producto puro en forma de un líquido. LCMS (Método P) RT = 1.21

15 min, m/z 252 (M+H⁺ - t-butilo); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.39 - 1.48 (m, 9 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 3.95 - 4.09 (m, 2 H) 6.07 - 6.16 (m, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H).

Paso D. (±)-rel-(3S,4S)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-

20 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



25 A una suspensión de NaBH₄ (0.37 g, 9.8 mmol) en

tetrahidrofurano (50 mL) se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.3 mL, 10 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h y luego se reenfrió hasta 0°C. 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de

5 terc-butilo (1 g, 3.3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) luego se añadió. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. Luego se volvió a enfriar hasta 0°C y se añadieron agua (4 mL), etanol (4 mL), 30% de H_2O_2 (3 mL, 29.4 mmol) y una solución de NaOH (4 mL, 3.25

10 mmol) se añadieron secuencialmente y la mezcla final se calentó hasta 65°C durante 12 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 50 mL de agua y 200 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con 150 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas

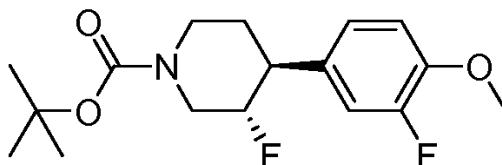
15 combinadas se lavaron con HCl 1 N seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 2 g de (±)-rel-(3*S*,4*S*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo crudo en forma de una goma marrón.

20 El compuesto crudo se purificó en una columna de 40 g gel de sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 450 mg del producto puro en forma de un líquido. LCMS (Método P) RT 0.98 min, m/z 252 ($\text{M}+\text{H}^+$ - *t*-butilo), 270 ($\text{M}+\text{H}^+$ - *t*-butilo, $-\text{H}_2\text{O}$); RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 1.46 - 1.58 (m, 1 H) 1.61 - 1.71 (m,

25

1 H) 2.32 - 2.48 (m, 2 H) 2.62 - 2.77 (m, 1 H) 3.34 - 3.47 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 1 H) 4.82 (s, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H).

Paso E. ($\pm$)-rel-(3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

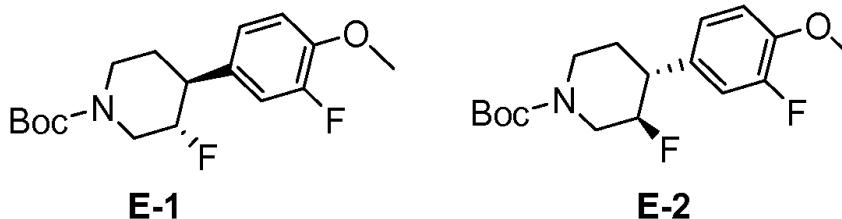


Una solución agitada de trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.31 mmol) en DCM (15 mL) a -78 °C se trató gota a gota con DAST (0.08 mL, 0.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 90 min. Se neutralizó con hielo agua, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 70 mg de ($\pm$)-rel-(3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS (Método P) RT 1.11, 1.13 min, m/z 313 (M+H⁺ + CH₃CN - t-butilo). Tres lotes de producto (~210 mg total) se combinaron y se sometieron a purificación de HPLC (Método A) para dar 140 mg ($\pm$)-rel-(3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.74 - 1.82 (m, 1 H) 2.72 - 2.90 (m, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.89 - 4.03 (m, 1 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 4.50 -

4.71 (m, 1 H) 7.09 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H).

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

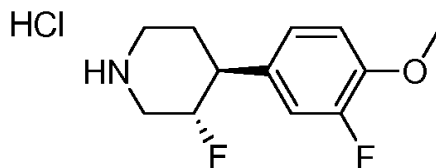
5



El producto purificado del Paso F se sometió a SFC
 10 quiral (método D) para obtener los dos enantiómeros separados
 (E-1 y E-2). Datos para E-1 (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-
 metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: HPLC
 quiral (método G) RT = 2.45 min, 100% de AP; LCMS (Método J)
 RT = 1.04 min, m/z = 252 (M+H+ -HF, -t-butilo), 272 (M+H+ -
 15 t-butilo); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7.02 - 7.11 (m,
 3 H) 4.36 - 4.59 (m, 2 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 3.87 (s, 3H)
 2.76 - 2.95 (m, 3 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 1.64 - 1.76 (m, 1 H)
 1.51 (s, 9 H). Datos para E-2 (3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-
 metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: HPLC
 20 quiral (método G) RT = 2.82 min, 96.9% AP; LCMS (Método J) RT
 = 1.04 min, m/z = 252 (M+H+ -HF, -t-butilo), 272 (M+H+ - t-
 butilo); RMN-¹H (400 MHz, metanol -*d*₄) δ ppm 7.05 (m, 3 H)
 4.39 - 4.60 (m, 2 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.76
 - 2.94 (m, 3 H) 1.84 - 1.91 (m, 1 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H)
 25 1.51 (s, 9 H).

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

5

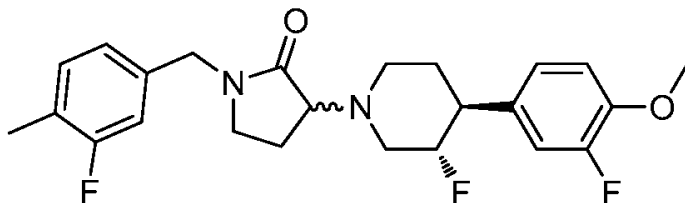


A una solución agitada de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (E-1, el primer enantiómero eluido del Paso F, 44 mg, 0.134 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) a 0°C se añadió 2 mL (8 mmol) de HCl 4 M en dioxano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El solvente se removió a presión reducida para obtener clorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg) en forma de un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método J) RT = 0.60 min, m/z 228.2 ($M+H^+$). RMN-¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.01 - 7.19 (m, 3 H) 4.88 - 4.99 (m, 1 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.67 - 3.78 (m, 1 H) 3.40 - 3.53 (m, 1 H) 3.00 - 3.25 (m, 3 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 1.93 - 2.08 (m, 1 H).

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

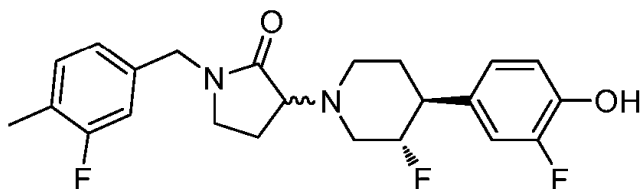
25

Una mezcla de clorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-



fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg, 0.11 mmol, del Paso G), 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (54 mg, 0.19 mmol, intermediario 6,) y DIPEA (0.02 mL, 0.11 mmol) en DMF (3 mL) se calentó hasta 120°C durante 90 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se removió a presión reducida para obtener 60 mg de 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona (par diastereomérico), que se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS (Método P) RT = 1.12 min, m/z 433 (M+H⁺).

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



A una solución agitada de 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (60 mg, 0.14 mmol, mezcla diastereomérica del paso H) en 10 mL de DCM a -78°C se añadieron 2.5 mL de tribromuro de boro (2.5 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla

luego se diluyó con DCM y la capa orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metil-

5 bencil)pirrolidin-2-ona (20 mg, 0.047 mmol, 34 % de rendimiento) (par diastereomérico). LCMS (Método Q) RT = 1.17 min, m/z 419.0 (M+H⁺).

Paso J. (S)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-

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

La mezcla de producto del paso I se sometió a separación quiral por método SFC C-6 para dar dos productos

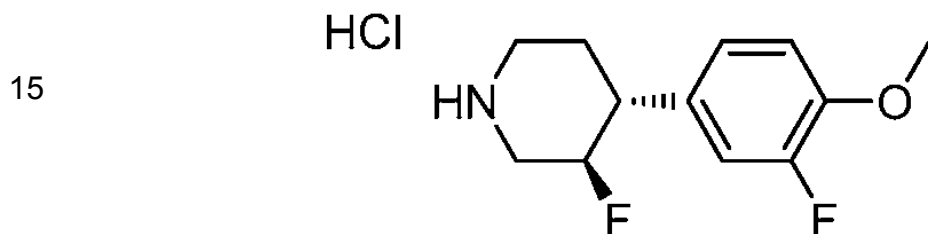
15 homoquirales: Ejemplo 45, P-1 (4.1 mg) y Ejemplo 45, P-2 (7.3 mg). Datos para P-1 (S)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7.09 min (Método D) RT = 7.88 min; LCMS (Método F) RT = 2.1 min, m/z

20 419 (M+H⁺). HPLC quiral (Método C-6) RT = 2.87 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.76 - 1.94 (m, 2 H) 1.99 - 2.12 (m, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.25 - 2.29 (m, 3 H) 2.39 - 2.50 (m, 1 H) 2.52 - 2.71 (m, 2 H) 2.94 - 3.06 (m, 1 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.69 - 3.80 (m, 1 H)

25 4.38 - 4.68 (m, 3 H) 6.81 - 7.04 (m, 5 H) 7.19 - 7.29 (m, 1

H). Datos para P-2 (R)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7.10 min (Método D) RT = 7.88 min; LCMS (Método F) RT = 2.098 min, m/z 419 (M+H⁺). HPLC quiral (Método C-6) RT = 5.33 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.72 - 1.90 (m, 2 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.23 - 2.29 (m, 3 H) 2.38 - 2.49 (m, 1 H) 2.53 - 2.72 (m, 2 H) 2.73 - 2.82 (m, 1 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.59 - 3.64 (m, 1 H) 3.69 - 3.76 (m, 1 H) 4.38 - 4.54 (m, 2 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 6.85 - 7.04 (m, 5 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H).

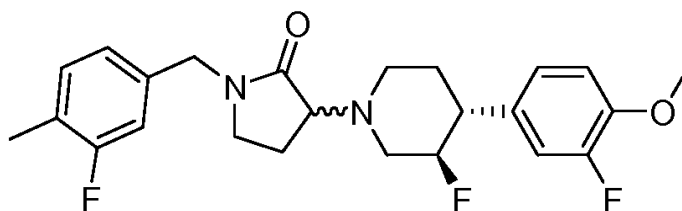
Paso K. clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina.



A una solución agitada de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0.12 mmol, E-2, el segundo enantiómero eluido del paso F) en 3 mL de 1,4-dioxano a 0°C se añadió 2 mL de HCl 4 M en 1,4-dioxano (8 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 12 h. El solvente se removió a presión reducida para obtener clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-

Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg) en forma de un semisólido que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método K) RT = 0.59 min, m/z 228, m/z 419 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 6.99 - 7.22 (m, 3 H) 4.73 -4.84 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.67 - 3.78 (m, 2 H) 3.41 - 3.52 (m, 1 H) 3.00 - 3.25 (m, 3 H) 2.09 - 2.26 (m, 1 H) 1.88 - 2.08 (m, 1 H).

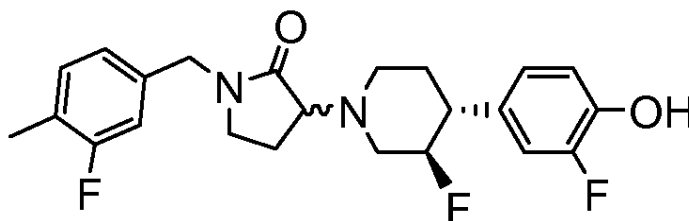
Paso L. 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidina (30 mg, 0.114 mmol, del paso K), 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (54 mg, 0.189 mmol, intermediario 6) y DIPEA (0.020 mL, 0.114 mmol) en DMF (3 mL) se calentó hasta 120°C durante 90 min en el reactor de microondas. El solvente luego se eliminó a presión reducida para obtener 60 mg de 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (Método P) RT = 1.12 min, m/z 433 (M+H⁺).

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

5



A una solución agitada de 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico del
 10 paso L, 50 mg, 0.12 mmol) en DCM (5 mL) a -78°C se añadió tribromuro de boro (2 mL, 2 mmol, 1 M en DCM) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC
 15 preparativa (método D) para obtener 20 mg (0.04 mmol, 37%) de 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico). LCMS (Método K) RT 1.16 min; m/z 419 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 6.90 - 7.09 (m, 5
 20 H) 4.88 - 4.96 (m, 1 H) 4.49 - 4.53 (m, 2 H) ,4.12 -4.25 (m ,1H),4.35 - 4.42 (m, 1 H) 3.98 - 4.02 (m, 1 H) 3.34 - 3.48 (m, 4 H) 3.14 - 3.21 (m, 1 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.46 - 2.56 (m, 1 H) 2.20 - 2.30 (m, 5 H) 1.98 - 2.12 (m,
 25 1 H) .

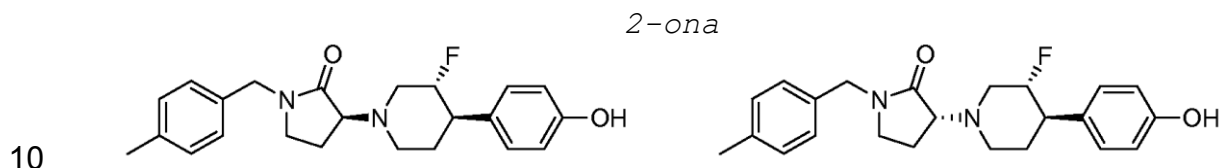
Paso N. (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

La mezcla de producto del paso M se sometió a separación quiral por SFC (método C-6) para dar dos productos homocirales: Ejemplo 45, P-3 (3.6 mg) y Ejemplo 45, P-4 (2.2 mg). Datos para P-3 (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7.03 min (Método D) RT = 8.3 min, LCMS (Método F) RT = 2.10 min, m/z 419.2 (M+H⁺), HPLC quiral (Método C-6) RT = 3.6 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.73 - 1.90 (m, 2 H) 2.02 - 2.24 (m, 2 H) 2.25 - 2.31 (m, 3 H) 2.39 - 2.48 (m, 1 H) 2.52 - 2.71 (m, 2 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 1 H) 4.37 - 4.70 (m, 4 H) 6.82 - 7.04 (m, 5 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H). Datos para P-4 (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: HPLC (Método C) RT = 7.05 min (Método D) RT = 8.33 min, LCMS (Método F) RT = 2.10 min, m/z 419.2 (M+H⁺), HPLC quiral (Método C-6) RT = 5.44 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.67 - 1.93 (m, 2 H) 2.01 - 2.13 (m, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 2.25 - 2.28 (m, 3 H) 2.39 - 2.51 (m, 1 H) 2.52 - 2.72 (m,

2 H) 2.97 - 3.07 (m, 1 H) 3.09 - 3.18 (m, 1H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 4.38 - 4.55 (m, 2 H) 4.58 - 4.70 (m, 1 H) 6.84 - 7.05 (m, 5 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H).

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

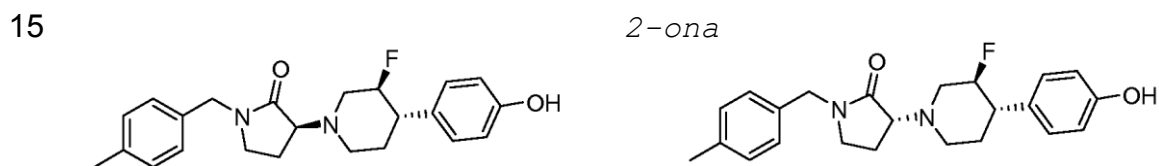
5 (S)-3-((3R,4R)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



Ejemplo 46, P-1

Ejemplo 46, P-2

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

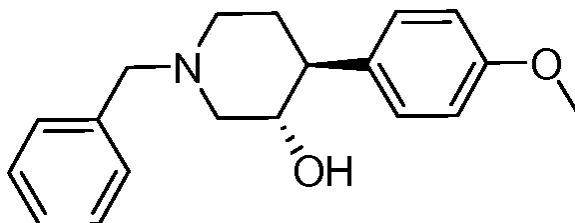


Ejemplo 46, P-3

Ejemplo 46, P-4

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

20

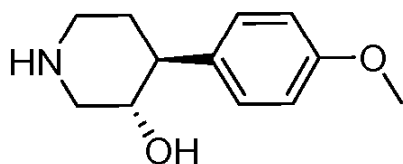


25

A una suspensión de tetraborhidrato de sodio (2.7 g, 72

mmol) en THF (200 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota trifluoruro eterato de boro (8.8 mL, 70 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10 g, 36 mmol, de S. Halazi et al WO 97/28140 (8/7/97)) disuelta en 100 mL de tetrahidrofurano se añadió. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción luego se neutralizó por la adición gota a gota de 100 mL de agua. A continuación, se añadieron secuencialmente 100 mL de etanol, 100 mL de una solución al 10% de hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno al 30% (18 mL, 180 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar (±)-rel-(3*S*,4*S*)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (8.5 g, 24.6 mmol, 69% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método K) RT 1.99 min; m/z 298.0 (M+H⁺).

Paso B. (±)-rel-(3*S*,4*S*)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol.

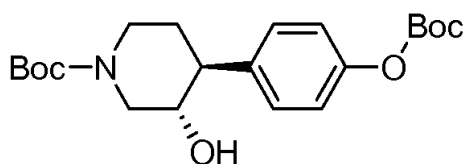


A una solución de (±)-rel-(3*S*,4*S*)-1-bencil-4-(4-

metoxifenil)piperidin-3-ol (9 g, 30 mmol) en metanol (150 mL) se añadió Pd/C al 10% (4.8 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador luego se eliminó por filtración a través de
 5 Celite y el solvente se evaporó a presión reducida para dar ($\pm$)-rel-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (5.1 g, 24.6 mmol, 81% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 6.80 - 6.86 (m, 2 H) 4.30 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 3.37 - 3.43
 10 (m, 1 H) 3.04 (dd, $J=11.58$, 4.36 Hz, 1 H) 2.86 (d, $J=12.17$ Hz, 1 H) 2.43 (td, $J=12.09$, 2.67 Hz, 1 H) 2.22 - 2.35 (m, 2 H) 1.57 - 1.63 (m, 1 H) 1.43 - 1.54 (m, 1 H).

Paso C. ($\pm$)-rel-(3S,4S)-4-(4-(terc-butoxicarboniloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

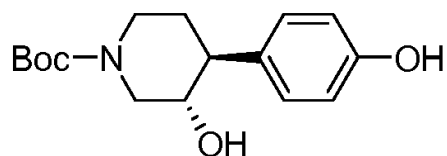
15



A una solución de ($\pm$)-rel-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (4.5 g, 21.7 mmol) en DCM (150 mL)
 20 a -10°C bajo nitrógeno se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (109 mL, 109 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y luego se enfrió rápidamente hasta 0°C y se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de
 25 bicarbonato de sodio (300 mL). La capa acuosa se lavó con 250

mL de DCM y luego se añadieron 200 mL de NaOH acuoso al 10%, seguido por 9.5 g (43,5 mmol) de dicarbonato de di-*t*-butilo y la mezcla resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla luego se extrajo con 200 mL de acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida en ($\pm$)-rel-(3*S*,4*S*)-4-(4-(terc-butoxicarbonilo)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6.5 g, 12 mmol, 56 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método K) RT 2.33 min, *m/z* 282 (M+H⁺ -2 *t*-butilo), 370; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.27 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 7.08 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H) 4.85 (d, *J*=5.65 Hz, 1 H) 4.13 (d, *J*=8.41 Hz, 1 H) 3.97 (d, *J*=10.48 Hz, 1 H) 3.45 (tt, *J*=10.27, 5.19 Hz, 1 H) 1.67 (d, *J*=3.39 Hz, 1 H) 1.50 - 1.59 (m, 1 H) 1.49 (s, 11 H).

15 Paso D. ($\pm$)-rel-(3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



20 A una solución de ($\pm$)-rel-(3*S*,4*S*)-4-(4-(terc-butoxicarbonilo)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6.5 g, 16.5 mmol) en 100 mL de metanol se añadieron 11.42 g de carbonato de potasio (83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente orgánico se removió a presión reducida y el

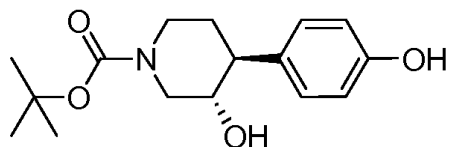
25

residuo se dividió en HCl 1 N (300 mL) y acetato de etilo (300 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar (±)-rel-

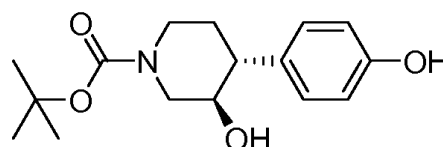
(3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato

5 de terc-butilo (5 g, 15 mmol, 92 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS (método F) RT 1.85 min, m/z 238 (M+H⁺ - t-butilo), 279 (M+H⁺ - t-butilo + CH₃CN), RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 77.01 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.66 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 4.70 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 4.09 (br. s., 1 H)
10 3.94 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 2.66 - 2.77 (m, 1 H) 2.29 - 2.39 (m, 1 H) 1.63 (dd, J=13.30, 3.26 Hz, 1 H) 1.44 - 1.52 (m, 1 H) 1.42 (s, 9 H).

Paso E. (3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-
15 hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



E-1



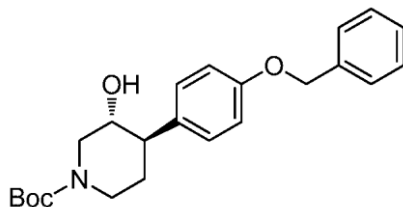
E-2

(±)-rel-(3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-

20 carboxilato de terc-butilo (5 g, 17 mmol, del paso D) se sometió a separación quiral por SFC (método C-5) para obtener enantiómeros E-1 (1.9 g, 6.48 mmol, 38.0 % de rendimiento) y E-2 (2.4 g, 8.18 mmol, 48.0 % de rendimiento). Datos para E-1: HPLC quiral (método A5) tiempo de retención 3.42 min. Datos para E-2:
25 HPLC quiral (método A5) tiempo de retención 4.2 min.

Paso F. (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

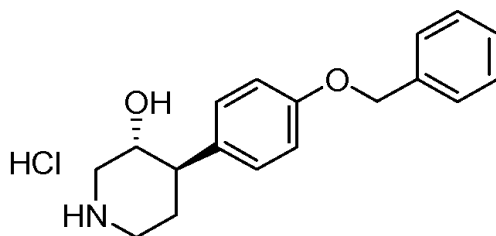
5



Una mezcla de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (620 mg, 2.1 mmol, E-2 del paso E), carbonato de potasio (584 mg, 4.2 mmol) y bromuro de bencilo (0.25 mL, 2.1 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se removió por evaporación y el residuo se trató con 50 mL de agua. La mezcla acuosa luego se extrajo 4 veces con 50 mL de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener 750 mg de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo que se usó sin purificación adicional. LCMS (método F) RT 2.28 min, m/z = 310 (M+H⁺ - t-butilo -agua), 328 (M+H⁺ -t-butilo).

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

25

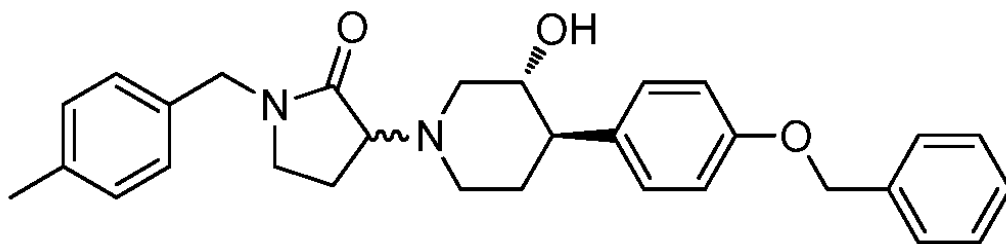


Una mezcla de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-

hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 2 mmol), dioxano (4 mL) y 4.9 mL de HCl 4 M en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción luego se evaporó hasta sequedad para obtener 550 mg de clorhidrato de
 5 (3*R*,4*R*)-4-(4-(Benciloxi)fenil)piperidin-3-ol que se usó sin purificación adicional. LCMS (método J) RT 0.70 min, m/z 284 ($M+H^+$).

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

10

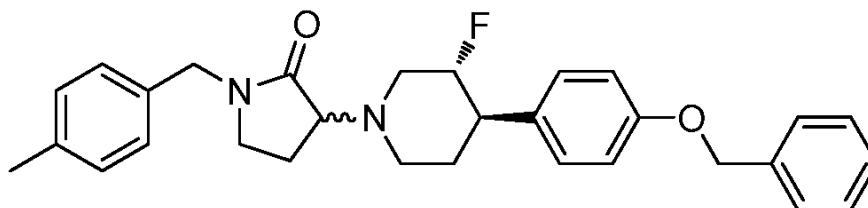


Una mezcla de 3-bromo-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona
 15 (Intermediario 2, 220 mg, 0.82 mmol), clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)piperidin-3-ol (262 mg, 0.82 mmol, del paso G) y trietilamina (11 mL, 8.2 mmol) se agitó a 60°C durante 1 h, 80°C durante 1 h, 100°C durante 1 h y 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar, se
 20 diluyó con 40 mL de agua y se extrajo cuatro veces con 50 mL de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 60 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para obtener 382 mg de 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-
 25 metilbencil)pirrolidin-2-ona que se usó sin purificación

adicional. LCMS (método J) (componente principal de una mezcla) RT 2.23 min, m/z 471 (M+H⁺).

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

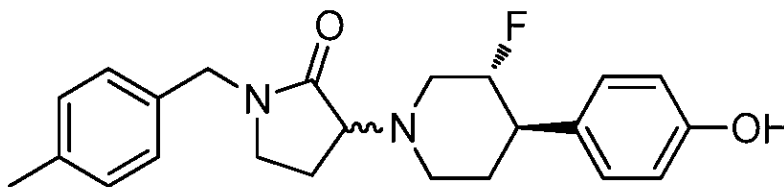
5



Una solución de 3-(-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-
 10 hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona
 (382 mg, 0.81 mmol) en DCM (5 mL) enfriada hasta 0°C se
 trató gota a gota con DAST (0.32 mL, 2.4 mmol) durante 3
 min. La mezcla de reacción luego se dejó calentar hasta
 temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción
 15 luego se neutralizó con 50 mL de solución acuosa al 10% de
 bicarbonato de sodio y se extrajo 4 veces con 40 mL de
 DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL
 de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se
 filtraron y se concentraron al vacío para obtener 382 mg
 20 de 3-((3*R*,4*R*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-
 il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de
 dos diastereómeros y productos de reordenamiento que se
 usaron sin purificación adicional. LCMS (método J)
 (componente principal de una mezcla) RT 0.9 min, m/z 473
 25 (M+H⁺).

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

5



Una mezcla de 3-((3*R*,4*R*)-(4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (382 mg, 0.81 mmol) y metanol (4 mL) se lavó abundantemente con
 10 nitrógeno, seguido por la adición de 172 mg de Pd/C al 10%. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo 81.75-6.96kg/cm²) 25-99 psi de presión de hidrógeno. La reacción luego se transfirió a una autoclave de 100 mL y se agitó a 7 kg/cm² de presión de hidrógeno
 15 durante 4 días. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el solvente se evaporó. El producto crudo se sometió a purificación de HPLC (método B) para obtener 77,3 mg 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (par diastereomérico)
 20 LCMS (método Q) RT 1.15 min, m/z 383.0 (M+H⁺).

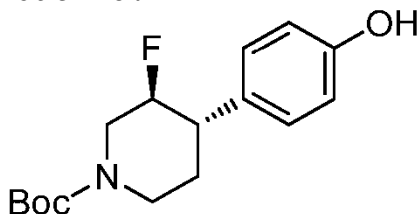
Paso K. (*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

25 La mezcla diastereomérica del paso J se separó por SFC

método C-7 para obtener Ejemplos homoquirales 46 P-1 (29.3 mg) y P-2 (32.8 mg). Datos para P-1 (*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (método F) RT 2.10 min, m/z 383.2 ($M+H^+$), 405.2 ($M + Na^+$); HPLC (método B) RT 8.24 min (98.8% AP); HPLC (método C) RT 6.52 min (99.1% AP); HPLC quiral (método C-6) RT 4.1 min; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 2.07 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 2.13 - 2.21 (m, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.43 (s, 0 H) 2.55 - 2.60 (m, 1 H) 2.65 - 2.70 (m, 1 H) 2.75 (br. s., 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.45 (m, 1 H) 3.70 (t, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.44 (t, $J=79.81$ Hz, 3 H) 4.63 - 4.71 (m, 1 H) 6.70 - 6.80 (m, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 2 H) 7.07 - 7.12 (m, 1 H) 7.13 - 7.22 (m, 4 H); ^{19}F RMN δ ppm -184.171. Datos para P-2: (*R*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (método F) RT 2.10 min, m/z 383.2 ($M+H^+$), 405.2 ($M + Na^+$); HPLC (método B) RT 8.29 min (99.7% AP); HPLC (método C) RT 6.52 min (99.8% AP); HPLC quiral (método C-6) RT 6.92 min; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.07 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 2.19 (s, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.66 (d, $J=4.52$ Hz, 2 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.51 (d, $J=14.56$ Hz, 2 H) 6.70 - 6.80 (m, 2 H) 7.05 - 7.13 (m, 2 H) 7.13 - 7.22 (m, 4 H); ^{19}F RMN δ ppm -184.311.

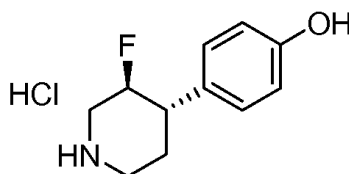
Paso L. (3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

5



A una solución de (3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1.36 mmol, el primer enantiómero eluido E-1 del paso E) en DCM (5 mL) enfriada hasta 0°C se añadió gota a gota DAST
 10 (0.54 mL, 4.1 mmol) durante 10 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se neutralizó lentamente con 50 mL de una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio y se extrajo
 15 se lavaron con 75 mL de salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para obtener 390 mg de (3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método Q) RT 0.92 min, m/z 240.1 (M+H⁺).

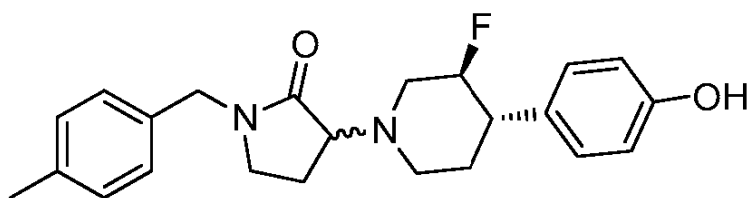
20 **Paso M.** Clorhidrato de 4-((3S,4S)-3-Fluoropiperidin-4-il)fenol.



25 Una mezcla de (3S,4S)-3-fluoro-4-(4-

hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg, 1.3 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3.3 mL, 13.2 mmol) en dioxano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Luego se concentró hasta sequedad, se lavó con 10 mL de 5% de DCM/éter dietílico mezcla y el sólido se aisló por filtración. Rendimiento: 260 mg de clorhidrato de 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol; LCMS (método Q) RT 0.46 min, m/z 196,1 (M+H⁺) RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.57 (br. s., 4 H), 8.92 – 8.68 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.82 – 6.73 (m, 2 H), 5.07 – 4.85 (m, 1 H), 3.77 – 3.36 (m, 9 H), 3.32 – 3.22 (m, 2 H), 3.13 – 2.85 (m, 5 H), 2.06 – 1.88 (m, H).

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



Una mezcla de 3-bromo-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (200 mg, 0.75 mmol), trietilamina (0.52 mL, 3.7 mmol) y clorhidrato de 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (173 mg, 0.75 mmol) en DMF (3 mL) se calentó hasta 120°C en un reactor de microondas durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar y luego se mezcló con 60 mL de agua y se extrajo 5 veces con 40 mL de DCM. Los extractos orgánicos combinados se

lavaron con 80 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 265 mg de 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxi-fenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de 2
 5 diastereómeros. LCMS (método P) RT 0.92 min m/z 383.4 ($M+H^+$).

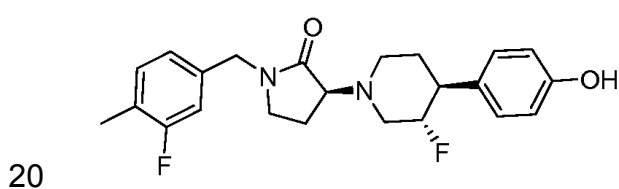
Paso O. (S)-3-((3*S*,4*S*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona

10 Una porción de la mezcla diastereomérica del paso N (130 mg) se sometió a purificación quiral por SFC (método C-7) para dar Ejemplos homoquirales 46 P-3 (37.7 mg) y P-4 (60.7 mg). Datos para P-3 (S)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-
 15 ona: LCMS (Método F) RT = 2.10 min, m/z 383.2 ($M+H^+$); HPLC (Método C) RT 6.54 min, (Método D) RT 8.20 min; HPLC quiral (método C-6) RT 3.42 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 2.06 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.40 - 2.48 (m, 1 H) 2.53 - 2.60 (m, 1 H)
 20 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.95 - 3.01 (m, 1 H) 3.01 (s, 2 H) 3.10 - 3.16 (m, 1 H) 3.18 - 3.28 (m, 2 H) 3.72 (s, 1 H) 4.35 - 4.41 (m, 1 H) 4.46 - 4.70 (m, 2 H) 6.72 - 6.80 (m, 2 H) 7.05 - 7.23 (m, 6 H). Datos para P-4 (R)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-
 25 ona: LCMS (Método F) RT 2.11 min, m/z 383.2 ($M+H^+$); HPLC

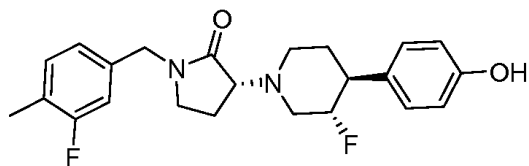
(Método C) RT 6.50 min, (Método D) RT 8.21 min; HPLC quiral (método C-6) RT 6.31 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.81 (dd, J=7.28, 2.76 Hz, 2 H) 2.06 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (s, 1 H) 2.55 (br s, 1 H) 2.66 (d, J=40.16 Hz, 2 H) 2.75 - 2.80 (m, 1 H) 2.96 - 3.10 (m, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.41 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H) 4.46 - 4.71 (m, 2 H) 6.76 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.05 - 7.23 (m, 6 H).

Ejemplo 47

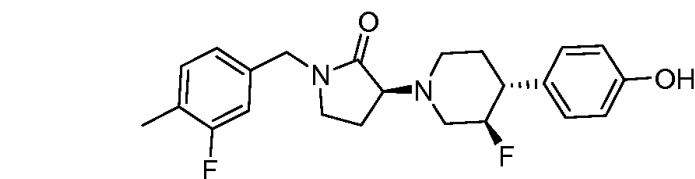
10 (S)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona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



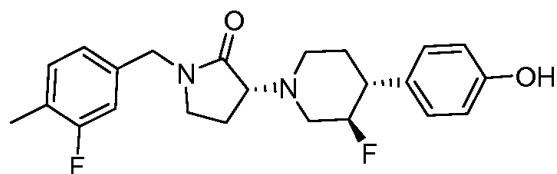
Ejemplo 47, P-1



Ejemplo 47, P-3

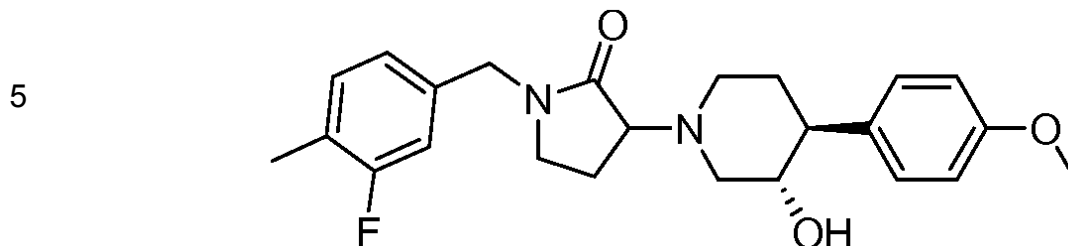


Ejemplo 47, P-3



Ejemplo 47, P-4

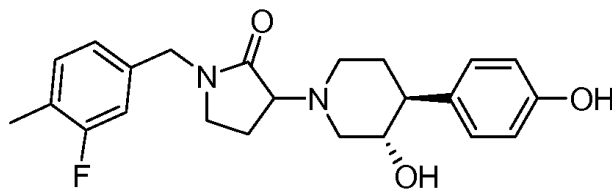
Paso A. $(\pm)$ -rel-1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



A una solución de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario 6, 200
 10 mg, 0.7 mmol) y $(\pm)$ -rel-(3*S*,4*S*)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (145 mg, 0.7 mmol, del Ejemplo 46, Paso B) en acetonitrilo (15 mL) se añadió trietilamina (0.1 mL, 0.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el microondas a 100°C durante
 15 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar $(\pm)$ -rel-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (280 mg,
 20 0.51 mmol, 73 % de rendimiento, mezcla de 4 diastereómeros), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (Método F) RT 1.99 min m/z 413.2
 25 (M+H⁺).

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

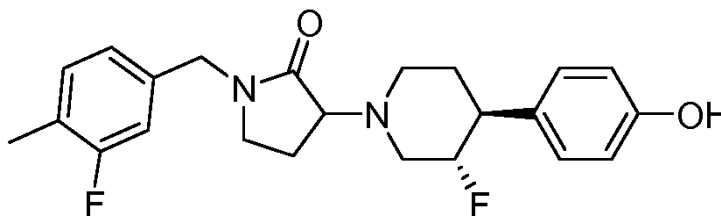
5



A una solución de ($\pm$)-*rel*-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (300 mg, 0.73 mmol) en DCM (20 mL) bajo nitrógeno a -10°C se añadió tribromuro de boro (0.17 mL, 1.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción luego se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar ($\pm$)-*rel*-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (290 mg, 0.36 mmol, 50 % de rendimiento, mezcla de 4 diastereómeros); LCMS (Método F) RT 1.854 min m/z 399.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

25



A una solución de ($\pm$)-*rel*-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-

((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (280 mg, 0.7 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DAST (0.5 mL, 3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de 100 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se diluyó con 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método B) para obtener 22 mg de (±)-*rel*-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de 4 diastereómeros. LCMS (método P) RT 1.64 min; m/z = 401.0 (M+H⁺).

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

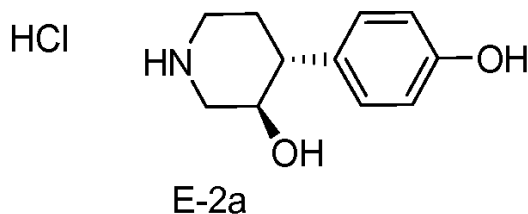
El compuesto (±)-*rel*-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (85 mg, 0.212 mmol) aislado del paso C se separó en los Ejemplos homóqu岸ales 47 P-1, P-2, P-

3 y P-4 por SFC quiral (método I): Datos para P-1 (*S*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT 2.03 min, *m/z* 401 ($M+H^+$); HPLC (Método A) RT= 6.73 min (96.8% AP), (método B) RT= 7.719 min (97% AP); SFC quiral (Método E) RT 5.17 min (100% AP); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.84 (dd, *J*=7.28, 3.26 Hz, 2 H) 2.01 - 2.27 (m, 5 H) 2.39 -2.68 (m, 3 H) 2.97 - 3.06 (m, 1 H) 3.15 (s, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.73 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 4.38 - 4.71 (m, 3 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 6.93 - 7.03 (m, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 1 H) 7.23 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H). Datos para P-2 (*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT 2.30 min, *m/z* 401 ($M+H^+$); HPLC (Método A) RT= 6.71 min (99% AP), Método B RT= 7.73 min (98.1% AP); SFC quiral (Método E) RT 6.21 min (96.5% AP); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.74 - 1.86 (m, 2 H) 2.03 - 2.13 (m, 1 H) 2.15 - 2.27 (m, 4 H) 2.43 (td, *J*=10.04, 4.52 Hz, 1 H) 2.50 - 2.71 (m, 2 H) 2.76 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 3.71 (t, *J*=9.04 Hz, 1 H) 4.37 - 4.70 (m, 3 H) 6.72 - 6.78 (m, 2 H) 6.92 - 7.02 (m, 2 H) 7.09 -7.13 (m, 1 H) 7.23 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H). Datos para P-3 (*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT 2.04 min, *m/z* 401 ($M+H^+$); HPLC (Método A) RT= 6.68 min (98% AP), (Método B) RT= 7.70 min (99,2% AP); SFC

quiral (Método E) RT 7.22 min (98.5% AP); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.74 - 1.86 (m, 2 H) 2.02 - 2.27 (m, 5 H) 2.43 (td, J=10.04, 5.02 Hz, 1 H) 2.50 - 2.72 (m, 3 H) 2.73 - 2.82 (m, 3 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 3.71
 5 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.36 - 4.72 (m, 4 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 6.94 - 7.02 (m, 2 H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 7.23 (t, J=7.78 Hz, 1 H). Datos para P-4 (R)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona: LCMS (Método F) RT: 2.03 min,
 10 m/z 401 (M+H⁺). HPLC (Método A) RT= 6.71 min (90% AP); (Método B) RT= 7.68 min (91,5% AP); SFC quiraral (Método E) RT 7.89 min (97% AP); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 2.09 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 2.26 (d, J=2.01 Hz, 4 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 2.66 (d, J=4.52 Hz, 2 H) 2.96 - 3.06
 15 (m, 1 H) 3.15 (s, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.73 (s, 1 H) 4.37 - 4.69 (m, 3 H) 6.72 - 6.79 (m, 2 H) 6.94 - 7.03 (m, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.23 (t, J=7.53 Hz, 1 H).

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

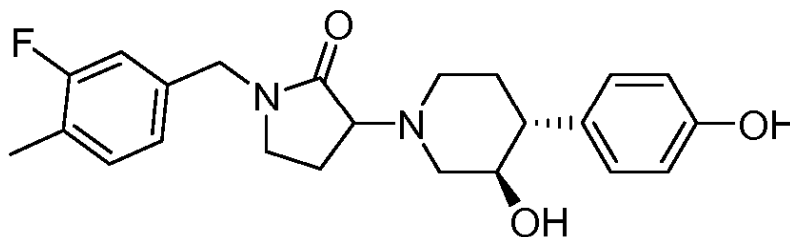
20



A una solución de (3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g,
 25

5.1 mmol, E-2 del ejemplo 46 Paso E) en metanol (50 mL) bajo nitrógeno se añadieron 12.8 mL de HCl 4 M en dioxano y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se evaporó a presión reducida hasta sequedad y el residuo se lavó dos veces con 20 mL de éter dietílico. El residuo sólido se secó al vacío para dar clorhidrato de (3R,4R)-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-3-ol E-2a (950 mg, 4.1 mmol). LCMS (método F) RT: 0.17 min, m/z 194 ($M+H^+$). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74 - 1.93 (m, 2 H) 2.61 - 2.68 (m, 1 H) 2.81 - 2.93 (m, 1 H) 3.21 - 3.33 (m, 2 H) 3.78 - 3.90 (m, 1 H) 6.72 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.00 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 9.14 - 9.25 (m, 1 H) 9.27 - 9.44 (m, 1 H).

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

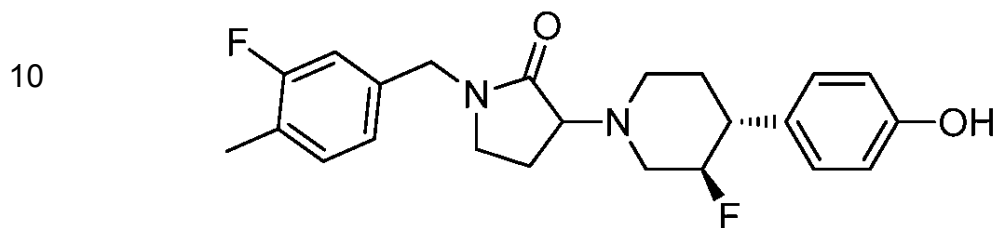


A una solución de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona racémica (1.5 g, 5.2 mmol, Intermediario 6) y (3R,4R)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-ol, HCl (1.2 g, 5.2 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió trietilamina (2.2 mL, 15.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 5 h a 60°C. La mezcla de reacción luego se evaporó y el residuo se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con

200 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener 1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-

5 il)pirrolidin-2-ona (1.9 g, 4 mmol) como una mezcla de dos diastereómeros. LCMS (método F) RT 1.93 min, *m/z* 399 (M+H⁺).

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



A una solución de 1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona
 15 (del paso F, 1.9 g, 4.8 mmol) en DCM (35 mL) a 0°C se añadió DAST (3.2 mL, 23.8 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y luego se diluyó con solución saturada de bicarbonato y se extrajo con 200 mL de DCM. La capa orgánica
 20 se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (método J) para obtener 3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (1.1 g, 2.6 mmol) como un par de
 25 diastereómeros. LCMS (Método F) RT: 2.13 min, *m/z* 401.

(M+H)⁺.

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

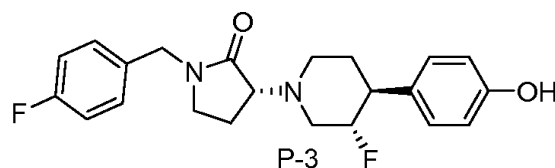
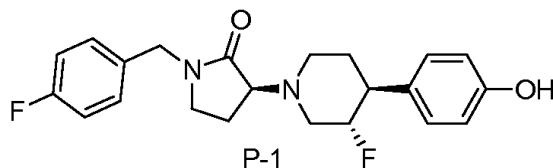
La mezcla de diastereómeros de 3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-
5 hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (1.1 g) del paso G se separó por SFC quiral cromatografía (método J). El segundo isómero eluido, (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, se aisló
10 (355 mg) y sus datos eran consistentes con aquellos del Ejemplo 47, P-4. LCMS (Método F) RT 2.14 min, *m/z* 401(M+H⁺); HPLC (Método A) RT 6.70 min (99.6% AP), (Método B) RT 8.16 min (99,7% AP); SFC quiral (Método E) RT 7.62 (100% AP); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.85 (dd, J=7.28, 2.76 Hz, 2 H)
15 2.09 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 2.13 - 2.27 (m, 4 H) 2.45 (s, 1 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 2.98 - 3.06 (m, 1 H) 3.15 (s, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.62 (s, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 4.39 - 4.70 (m, 4 H) 6.72 - 6.80 (m, 2 H) 6.95 - 7.03 (m, 2 H) 7.09 - 7.15 (m, 2 H) 7.24 (t, J=7.78 Hz, 1
20 H).

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

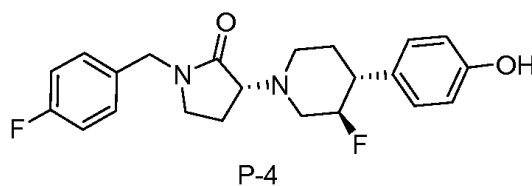
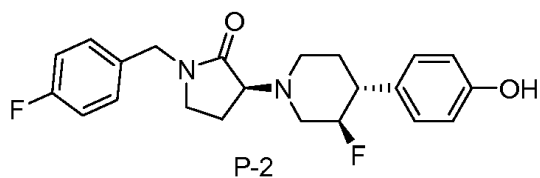
(S)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona, (S)-1-(4-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-
25 metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona, (R)-1-(4-

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

5

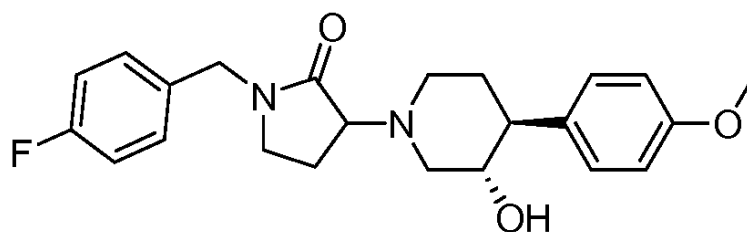


10



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

15

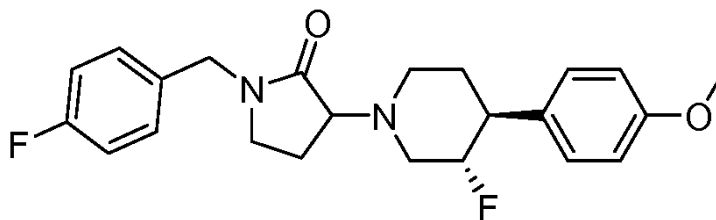


A una solución de 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario 1, 300 mg, 1.1 mmol) y *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (del Ejemplo 46, Paso B, 240 mg, 1.16 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió trietilamina (560 mg, 5.5 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

se evaporó a presión reducida para dar ($\pm$)-*rel*-1-(4-fluorobencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (450 mg, 0.7 mmol) como una mezcla de cuatro diastereómeros que se usó sin
 5 purificación adicional. LCMS (Método S) RT 1.89 min, m/z 399.1 (M+H⁺).

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

10

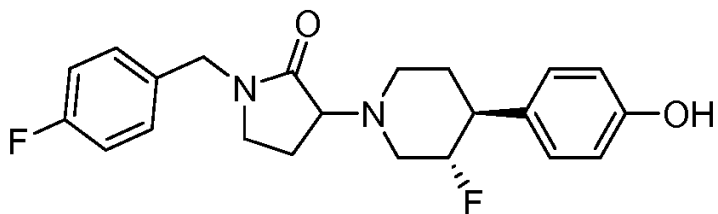


A una solución de 1-(4-fluorobencil)-3-(*trans*-3-hidroxi-
 15 4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona del paso B (2.5 g, 6.3 mmol) en 50 mL de DCM se añadió DAST (4.1 mL, 31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción luego se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato (200 mL) y la mezcla se extrajo con 200 mL de
 20 DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 28% de acetato de etilo en hexano para dar ($\pm$)-*rel*-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-
 25 ona (900 mg, 1.6 mmol) como una mezcla de cuatro

diastereómeros. LCMS (método P) RT 0.89 min, m/z 401.2 (M+H⁺).

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

5



A una solución de (*trans*-3-fluoro-4-(4-
10 metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-
ona (700 mg, 1.75 mmol) en 50 mL de DCM a 0°C se añadió BBr₃
(0.3 mL, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar
hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se
diluyó con una solución saturada de bicarbonato y se extrajo
15 con 200 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se
filtró y se evaporó a presión reducida.

El residuo se purificó por HPLC preparativa (método A)
para obtener 120 mg de 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-
hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-
20 ona como una mezcla de cuatro diastereómeros. LCMS (método N)
RT 1.45 min, m/z 387.0 (M+H⁺).

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

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

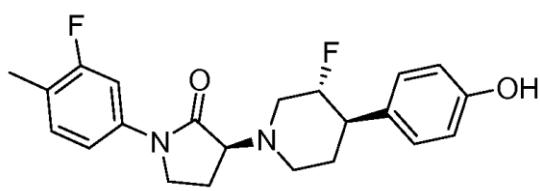
- 5 La mezcla diastereomérica del paso C se separó por SFC quiral (método F) en los 4 diastereómeros homoquirales, Ejemplo 48 P-1, P-2, P-3 y P-4. Datos para P-1 (*S*)-1-(4-fluorobencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral
- 10 (Método F) RT 3.32 min, 100% AP; HPLC (Método A) RT 6.53 min, 96.0% de AP, (Método B) RT 6.7 min, 96.3 % de AP; LCMS (Método F) RT 2.02 min, *m/z* 387.0 (*M*+*H*⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7.32 (dd, *J*=8.78, 5.27 Hz, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 4 H) 6.76 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 4.41 - 4.56 (m, 2 H) 3.74
- 15 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 2 H) 3.10 - 3.17 (m, 1 H) 3.01 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 2.88 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 2.66 (td, *J*=10.04, 4.52 Hz, 1 H) 2.57 (dd, *J*=10.54, 6.53 Hz, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 1 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 2.03 - 2.13 (m, 1 H) 1.80 -1.88 (m, 2 H). Datos para P-2 (*S*)-1-(4-fluorobencil)-3-
- 20 ((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral (Método F) RT 4.15 min, 99.7% AP; HPLC (Método A) RT 6.52 min, 98.1% de AP, (Método B) RT 6.92 min, 98.6 % de AP; LCMS (Método F) RT 2.03 min, *m/z* 387.0 (*M*+*H*⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7.29 - 7.34
- 25 (m, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 4 H) 6.76 (d, *J*=9.04 Hz, 2 H) 3.71

(t, J=8.78 Hz, 1 H) 3.39 - 3.45 (m, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 2.74 - 2.80 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.57 (dd, J=10.54, 6.02 Hz, 1 H) 2.43 (td, J=10.04, 5.02 Hz, 1 H) 2.15 - 2.25 (m, 1 H) 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 1.77 - 1.85 (m, 2 H). Datos para P-3 (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral (Método F) RT 4.56 min, 97.4% AP; HPLC (Método A) RT 6.53 min, 96.0% de AP, (Método B) RT 6.94 min, 96.4 % de AP; LCMS (Método F) RT 2.02 min, m/z 387.0 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 4 H) 6.74 - 6.78 (m, 2 H) 4.40 - 4.55 (m, 2 H) 3.71 (t, J=9.04 Hz, 1 H) 3.38 - 3.45 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 2 H) 2.76 (br. s., 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.57 (dd, J=10.54, 6.02 Hz, 1 H) 2.43 (td, J=10.04, 5.02 Hz, 1 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 1.77 - 1.87 (m, 2 H). Datos para P-4 (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona: SFC quiral (Método F) RT 5.57 min, 99.9% AP; HPLC (Método A) RT 6.55 min, 99.9% de AP, (Método B) RT 6.90 min, 99.9 % de AP; LCMS (Método F) RT 2.03 min, m/z 387.0 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.32 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 4 H) 6.76 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 4.41 - 4.56 (m, 3 H) 3.74 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 3.24 - 3.32 (m, 2 H) 3.10 - 3.17 (m, 1 H) 2.66 (td, J=9.91, 4.77 Hz, 1 H) 2.57 (dd, J=10.54, 6.53 Hz, 1 H) 2.41 - 2.49 (m, 1 H) 2.16 - 2.24 (m, 1 H) 2.04 - 2.12 (m,

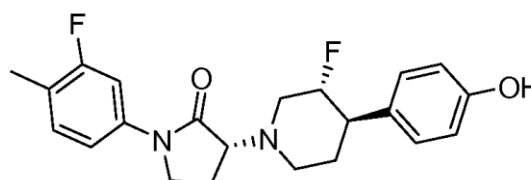
1 H) 1.80 - 1.88 (m, 2 H).

Ejemplo 49 (Pico 1 y Pico 2)

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

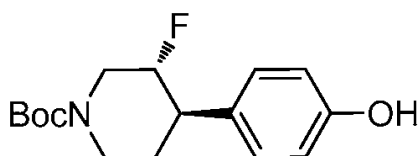


P-1



P-2

Paso A. (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

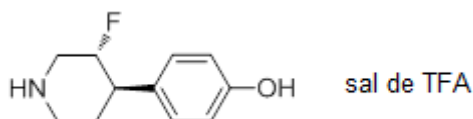


A una solución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (MG Bursavich *et al*; *Organic Letters* 2001, 3, 2317, 150 mg, 0.51 mmol) en 5 mL de DCM a -78°C bajo nitrógeno se añadió DAST (0.2 mL, 1.5 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 h. A la mezcla se añadió 100 mL de acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y luego se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% de acetato de

etilo/hexanos para dar (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.41 mmol); LCMS (Método T) RT 3.09 min, m/z 294.3. (M-H)⁻; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.93
 5 (br. s., 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.16 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

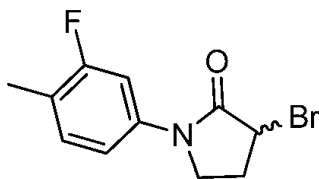
Paso B. Trifluoroacetato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol.

10



A una solución de (3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.41 mmol) en 1.5 mL de DCM a temperatura ambiente se añadió
 15 TFA (0.5 mL, 6.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla luego se concentró al vacío hasta sequedad para obtener trifluoroacetato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (126 mg, 0.41 mmol), que se usó directamente en el Paso D.

20 **Paso C.** 3-Bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona.



A una solución de cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (10
 25 g, 38 mmol) en 100 mL de DCM a 0°C bajo nitrógeno se

añadió 3-fluoro-4-metilanilina (5.21 g, 42 mmol) seguido por Et₃N (6.3 mL, 45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico, luego se
5 añadió hexano y un sólido precipitó. El sólido se removió por filtración y se desechó. El filtrado luego se concentró al vacío para dar un residuo seco. A una solución de este residuo en 100 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno se añadió lentamente 60% de NaH (1.82 g, 45
10 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 400 mL de agua helada y se dejó reposar durante la noche. Un sólido se formó y se filtró y se secó, luego se purificó por cromatografía en gel de
15 sílice eluyendo con 0-50% de acetato de etilo/hexanos para dar 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona racémica (5.6 g, 20.6 mmol). LCMS (método U) RT 3.41 min, m/z 273.97 (M+H⁺). RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.50 (dd, J=11.7, 2.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.17
20 (m, 1H), 4.60 (dd, J=7.0, 2.9 Hz, 1H), 4.03 (ddd, J=9.8, 7.9, 6.8 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J=10.0, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 2.75 (dq, J=14.6, 7.5 Hz, 1H), 2.48 (ddt, J=14.3, 6.7, 2.7 Hz, 1H), 2.28 (d, J=1.7 Hz, 3H).

Paso D. (S)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-
25 hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-

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

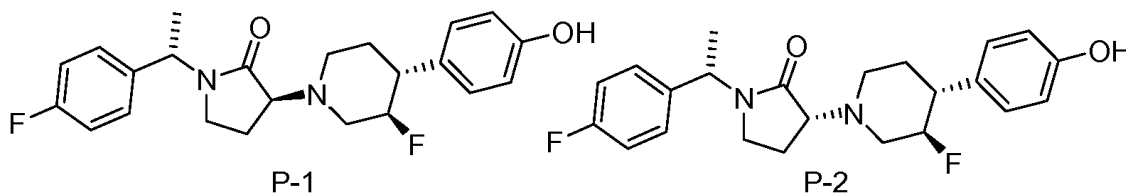
A una solución de trifluoroacetato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol, del paso B (120 mg, 0.39 mmol) en DMF (2.0 mL) se añadió K₂CO₃ (134 mg, 0.97 mmol) y 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrolidin-2-ona racémica (106 mg, 0.39 mmol, del paso C). La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante 30 min. Luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, seguido por la adición de 50 mL de EtOAc, que indujo la precipitación de un sólido. El sólido se removió por filtración y se desechó y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/hexanos para dar 110 mg de (*R* y *S*) 3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona) como una mezcla de dos diastereómeros. Una porción (35 mg) de la mezcla diastereomérica se separó (Método de HPLC quiral H) en el ejemplo homoquiral 49 P-1 (14 mg) y P-2 (14 mg). Datos para

P-1	<i>(S)</i> -3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-pirrolidin-2-ona: HPLC quiral (método H-2) RT 6.97 min, 98 % AP; RMN- ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H),

7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.84 (d, J=9.2 Hz, 4H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.26 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 1.84 (br s, 3H). Datos para P-2 (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-pirrolidin-2-ona: HPLC quiral (método H-2) RT 8.84 min, 99.3 % AP; RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.56 (dd, J=12.0, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 5H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.07 (d, J=10.7 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 4H), 2.33 (dd, J=6.6, 2.4 Hz, 2H), 2.26 (d, J=1.5 Hz, 5H), 2.21 (dd, J=12.7, 9.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 4H).

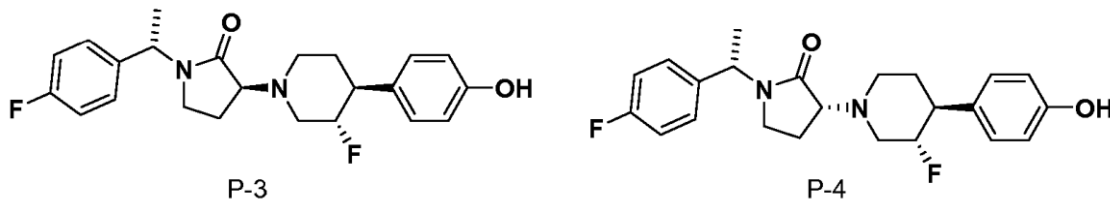
Ejemplo 50 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y el pico 4)

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



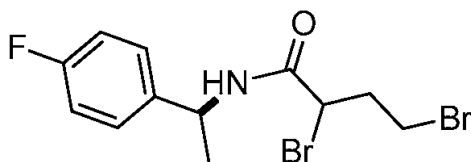
(*S*)-3-((3*S*,4*S*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)-etil)pirrolidin-2-ona.

5



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

10



15

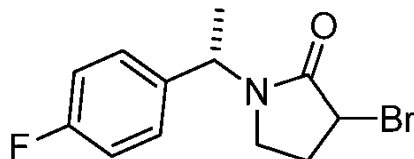
20

25

A una solución agitada de (*S*)-1-(4-fluorofenil)etanamina (3.2 g, 23 mmol) en éter dietílico (50 mL) y trietilamina (9.6 mL, 69 mmol) a 0°C se añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (7.3 g, 27.6 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Un sólido se formó que se removió por filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se desechó. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-30% de acetato de etilo/éter de petróleo para dar 4.5 g de 2,4-dibromo-*N*-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)butanamida en forma de un sólido marrón. LCMS (método O) RT = 0.99 min, m/z 366, 368, 370 (M+H⁺, M+H⁺+2, M+H⁺+4); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 -

1.44 (m, 3 H) 2.27 - 2.46 (m, 2 H) 3.46 - 3.58 (m, 2 H) 4.55 - 4.66 (m, 1 H) 4.81 - 5.00 (m, 1 H) 7.03 - 7.24 (m, 2 H) 7.30 - 7.45 (m, 2 H) 8.89 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H).

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

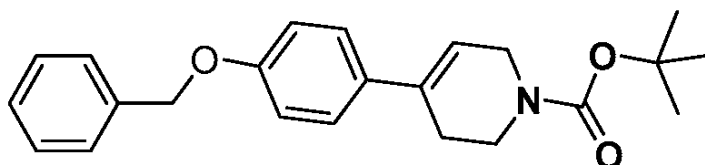


A una solución agitada de 2,4-dibromo-*N*-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)butanamida (3 g, 8.2 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C se añadió NaH (1.29 g, 32 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla luego se vertió en agua helada y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 1.6 g del líquido. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 1 g de 3-bromo-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido marrón (mezcla de dos diastereómeros). LCMS (método O) RT 0.83/0.86 min, m/z 286/288 ($M+H^+$), 308 ($M + Na^+$); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.50 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 2.08 - 2.25 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 1 H) 2.99 (d, $J=10.04$ Hz, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 1 H) 4.71 (dd, $J=7.03, 3.01$ Hz, 1 H) 5.13 - 5.30 (m,

1 H) 7.21 (t, J=9.04 Hz, 2 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H).

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

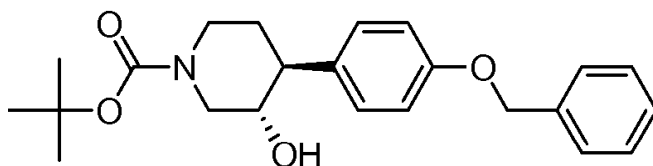
5



A una mezcla agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (16.45 g, 53 mmol), dimetoxietano (200 mL) y agua
 10 (50 mL) se añadió 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (14 g, 53 mmol), carbonato de sodio (16.9 g, 160 mmol) y cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (1.867 g, 2.66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min, luego se calentó a 80°C durante 4
 15 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite y se diluyó con 200 mL de agua. La mezcla luego se extrajo tres veces con 200 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se
 20 sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 16 g de 4-(4-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (16 g, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método O) RT 1.32 min, m/z 366 (M+H⁺);
 25 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47 (s, 9H), 2.42 (d, J = 1.50

Hz, 2H), 3.52 (t, J = 11.40 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 7.30-7.46 (m, 7H).

Paso D. ($\pm$)-rel-(3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-
5 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

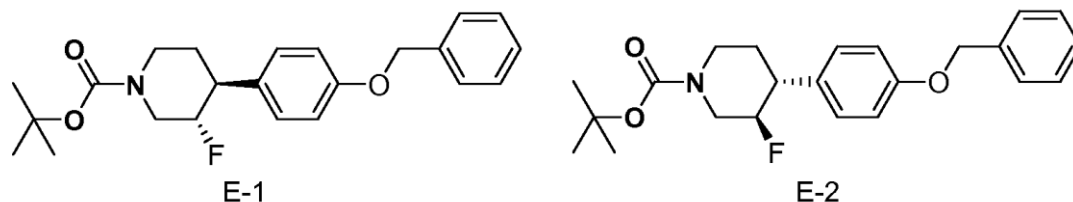


A una mezcla agitada de NaBH₄ (0.93 g, 24.6 mmol) en THF
10 (25 mL) enfriado hasta 0°C se añadió trifluoruro eterato de boro (3.2 mL, 25 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. Luego se volvió a enfriar hasta 0°C y a ello se añadió una solución de 4-(4-(benciloxi)-fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de
15 terc-butilo (3 g, 8.2 mmol) en THF (10 mL). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió otra vez hasta 0°C y H₂O (10 mL), etanol (10 mL), 10 M NaOH (10 mL) y H₂O₂ (8 mL, 26 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla final se
20 calentó hasta 65°C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se neutralizó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 2.7 g de ($\pm$)-rel-(3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-
25 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (82 % de

rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método O) RT 2.41 min, m/z 382 (M-H). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.73 (d, J=2.4, 5 1H), 5.07 (s, 2H), 6.91 (d, J=9, 2H), 7.14 (d, J=9, 2H), 7.31-7.44 (m, 4H).

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

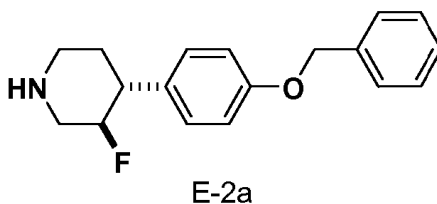
10



A una solución de trans-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-
 15 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo racémico (1 g, 2.6 mmol, del paso D) en DCM (15 mL) enfriada hasta 0°C se añadió DAST (1.7 mL, 13 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La reacción luego se neutralizó por la adición de hielo agua y la mezcla se extrajo dos veces con 20
 20 mL de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en un sólido amarillo pálido (1 g). Los dos productos deseados se separaron de una mezcla compleja por SFC quiral (método D) para obtener E-1 (0.13 g) y E-2 (0.14 g). Datos para E-1
 25 (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-

carboxilato de terc-butilo: LCMS (método P) RT 1.35 min, m/z 330.4 (M-C₄H₈); HPLC quirál (método G-2) RT 5.8 min; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 9H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 3H), 3.94 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 18.00 Hz, 1H), 4.43-4.64 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.70 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.70 Hz, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H). Datos para E-2 (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: LCMS (método P) RT 1.35 min, m/z 330.4 (M-C₄H₈); HPLC quirál (método G-2) RT 6.51 min; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 9H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 3H), 3.94 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 18.00 Hz, 1H), 4.43-4.64 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.70 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.70 Hz, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H).

15 Paso F. Clorhidrato de (3R,4R)-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina.



20

A una solución de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.12 g, 0.31 mmol, E-2 del paso E) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió a HCl 4 M en solución en dioxano (2 mL, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El

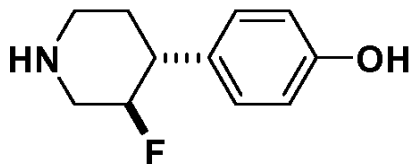
25

solvente luego se evaporó y el sólido se trituro con acetato de etilo y se secó para obtener E-2a clorhidrato de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0.09 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método

5 O) RT: 0.95 min m/z 286 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92-1.92 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 3H), 3.45-3.60 (m, 2H), 4.83-4.95 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H), 9.09 (s, 1H).

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

10



E-2b

15 A una solución de clorhidrato de (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0.09 g, 0.28 mmol, E-2a del paso F) en metanol (3 mL) se añadió Pd/C al 10% (0.09 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo balón de presión de hidrógeno durante 12 h. La mezcla luego se filtró

20 a través de Celite y se concentró para obtener E-2b clorhidrato de 4-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0.06 g, 77 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. LCMS (método P) RT 0.5 min; m/z 196 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-1.94 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 3H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 4.79-4.97 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.40

25

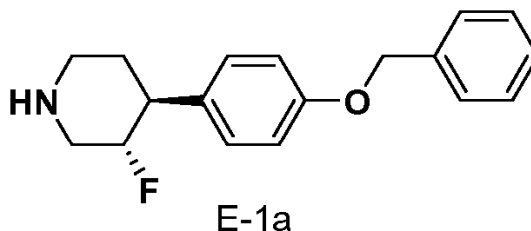
Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

Paso H. (*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)-etil)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-
 5 ((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.

Una mezcla de 3-bromo-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros del paso B) (60 mg, 0.21 mmol), clorhidrato de 4-((3*R*,4*R*)-3-
 10 fluoropiperidin-4-il)fenol (20.5 mg, 0.1 mmol, E-2b del paso G) y DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol) en DMF (1 mL) se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 90 min. La mezcla se dejó enfriar y el solvente luego se eliminó a presión reducida. Los productos diastereoméricos se separaron luego
 15 por HPLC preparativa (método B), para dar ejemplos homquirales 50 P-1 (2.4 mg) y P-2 (9.5 mg). Datos para P-1 (*S*)-3-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona: LCMS (método N) RT 1.60 min, m/z 401 ($M+H^+$), (método O) RT 1.02 min, m/z 401
 20 ($M+H^+$); RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.30 - 7.43 (m, 2 H) 7.05 - 7.15 (m, 4 H) 6.75 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 5.36 - 5.46 (m, 1 H) 4.46 - 4.69 (m, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.01 -3.10 (m, 1 H) 2.48 - 2.78 (m, 3 H) 2.33 - 2.43 (m, 1 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 1.90 -2.04 (m, 1 H) 1.71 -
 25 1.84 (m, 2 H) 1.55 (d, $J=7.53$ Hz, 3 H). Datos para P-2 (*R*)-3-

((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)-pirrolidin-2-ona: LCMS (método N) RT 1.63 min, m/z 401 ($M+H^+$), (método O) RT 1.05 min, m/z 401 ($M+H^+$); RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.30 - 7.42 (m, 2 H) 7.06 - 7.16 (m, 4 H) 6.67 - 6.80 (m, 2 H) 5.36 - 5.50 (m, 1 H) 4.60 - 4.72 (m, 1 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 3.59 - 3.70 (m, 1 H) 3.40 - 3.54 (m, 2 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 2.87 - 3.05 (m, 2 H) 2.51 - 2.72 (m, 2 H) 2.39 - 2.49 (m, 1 H) 2.00 - 2.20 (m, 2 H) 1.75 - 1.90 (m, 2 H) 1.50 - 1.64 (m, 3 H).

10 Paso I. Clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina.



15

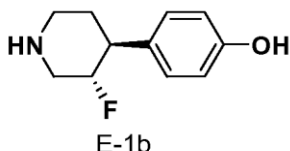
A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*t*-butilo (0.12 g, 0.31 mmol, E-1 del paso E) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió a HCl 4 M en solución en dioxano (2 mL, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el sólido se trituroó con acetato de etilo y se secó para obtener E-1a clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0.09 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método P) RT 0.95 min, m/z 286 ($M+H^+$); 400 MHz, DMSO- d_6 : δ

25

1.94-1.96 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 3H), 3.38-3.62 (m, 2H), 4.84-4.95 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 5H), 9.30 (s, 1H).

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

5



Una mezcla de clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0.09 g, 0.28 mmol, E-1a del paso I) en metanol (3 mL) se añadió Pd/C al 10% (0.09 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de balón de hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para obtener E-1b ((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0.05 g, 68.7 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (método P) RT 0.50 min, m/z 196 ($M+H^+$); RMN- ^1H (400 MHz DMSO- d_6) δ 1.90-1.94 (m, 2H), 2.91-3.05 (m, 3H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 4.78-4.97 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

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

A una solución de ((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0.02 g, 0.1 mmol, E-1b del paso J) en DMF (2 mL) se añadió

25

DIPEA (0.05 mL, 0.31 mmol) seguido por 3-bromo-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (0.059 g, 0.21 mmol, mezcla de diastereómeros del paso B) y la mezcla luego se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 90 min. La

5 mezcla se dejó enfriar y luego los productos diastereoméricos se sometieron a HPLC preparativa (método B) para obtener ejemplos homoquirales 50 P-3 (2.7 mg, 6 % de rendimiento) y P-4 (8.2 mg, 19.8 % de rendimiento). Datos para P-3 (*S*)-3-((3*S*,4*S*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-

10 (4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona: sólido amarillo pálido; LCMS (método N) RT 1.60 min, *m/z* 401 (*M*+*H*⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 1.56 (d, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.42-2.44 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H),

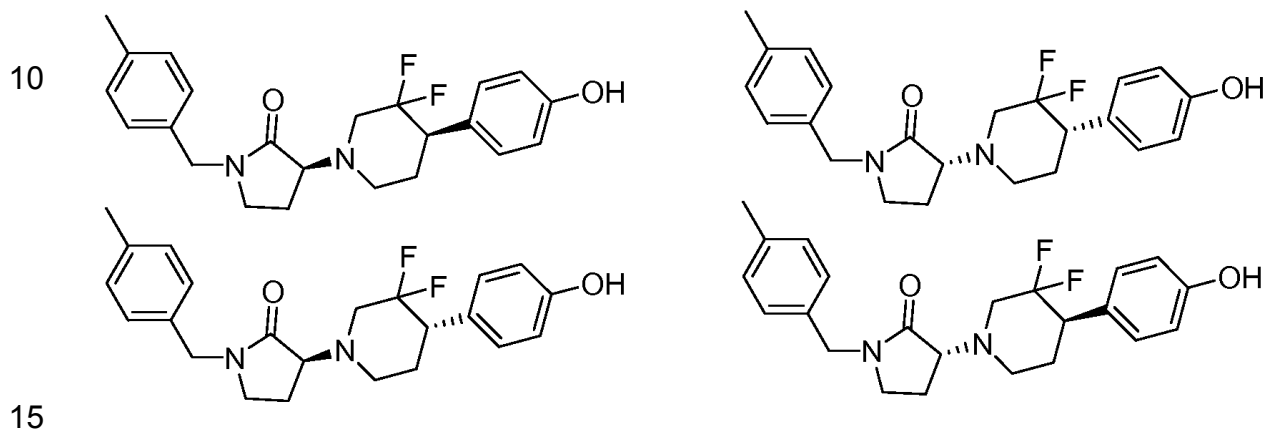
15 4.35-4.70 (m, 1H), 5.42 (q, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.74-6.76 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 2H). Datos para P-4 (*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etil)-pirrolidin-2-ona: sólido amarillo pálido; LCMS (método N) RT 1.63 min, *m/z* 401 (*M*+*H*⁺); RMN-¹H

20 (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 1.59 (d, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.81-1.84 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.42-2.43 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.50-4.71 (m, 1H), 5.43 (q, *J* = 6.80 Hz, 1H), 6.75-6.77 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 4H),

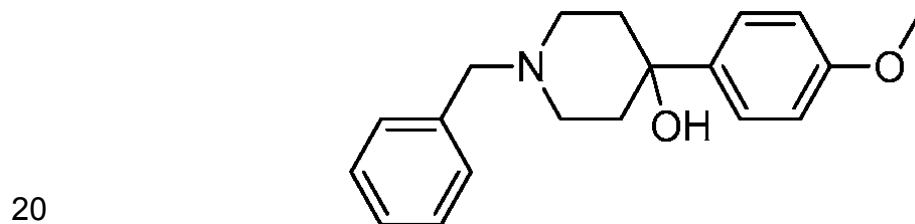
25 7.35-7.38 (m, 2H).

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

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



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

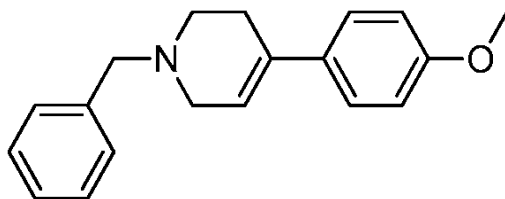


A una solución de 1-bromo-4-metoxibenceno (5 g, 27 mmol) en THF (100 mL) a -78°C se añadió una solución de 1.6 M de N-butil-litio/hexanos (18.4 mL, 29.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr. A continuación, se añadió una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (4.81 g, 25.4 mmol) en 50

mL de THF. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción luego se neutralizó por la adición de 100 mL de HCl acuoso 1.5 M y la mezcla se extrajo con 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener 7.1 g (72% de rendimiento) de 1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol. LCMS (método F) RT 2.19 min, 81% AP, m/z 298,4 (M+H⁺), RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23-7.39 (m, 8.5 H), 6.94 (m, 0.5 H), 6.84-6.94 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.74 (s, 0.8H), 3.72 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.50-2.67 (m, 2H), 2.34-2.45 (m, 3H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.55 (d, J = 11, 2H).

Paso B. 1-Bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

15

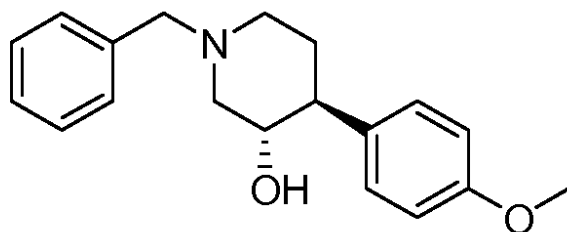


A una solución de 1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol (7 g, 23.5 mmol) en DCM (150 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2.68 g, 23.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se evaporó a presión reducida y se dividió en 500 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 500 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se

25

filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5.9 g, 88 % de rendimiento). LCMS (método F) RT 2.84 min, 100% AP, m/z 280.4 (M+H⁺).

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



10

A una suspensión de NaBH₄ (2.7 g, 72 mmol) en THF (150 mL) a -10°C se añadió trifluoruro eterato de boro (9.1 mL, 72 mmol) y la solución se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de 1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10 g, 36 mmol) en 100 mL de tetrahydrofurano y la mezcla se agitó durante una hora adicional. A continuación, se añadieron secuencialmente 25 mL de agua, 25 mL de hidróxido de sodio acuoso al 10%, 50 mL de etanol y 12.8 mL de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (125 mmol) y la mezcla final se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con 200 mL de agua y se extrajo con 300 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituroó con éter dietílico para obtener 7.5 g (57%) (±)-*rel*-(3S,4S)-1-bencil-

15

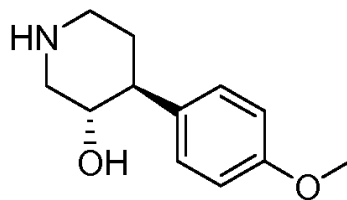
20

25

4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol. LCMS (método A) RT 2.03 min, 81.5% AP, m/z 298.4 (M+H⁺), RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.28 - 7.35 (m, 5 H) 7.14 (d, J=8.69 Hz, 2 H) 6.83 (d, J=8.69 Hz, 2 H) 4.43 (d, J=6.04 Hz, 1 H) 3.51 (d, J=19.26 Hz, 4 H) 3.33 (s, 3 H) 2.97 (dd, J=10.01, 3.59 Hz, 1 H) 2.81 (d, J=10.95 Hz, 1 H) 2.19 - 2.29 (m, 1 H) 1.96-1.98 (m, 1 H) 1.78 (t, J=10.20 Hz, 1 H) 1.58 -2 H).

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

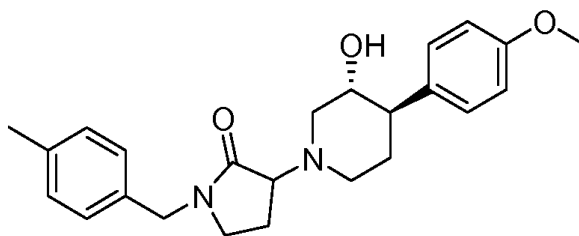
10



A una solución de (±)-rel-(3S,4S)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (7 g, 23.5 mmol) en metanol (100 mL) se añadió Pd/C al 10% (3.76 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón). El catalizador se removió por filtración por Celite y el solvente se evaporó a presión reducida para dar (±)-rel-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (4.8 g, 89 % de rendimiento). LCMS (método F) RT 1.485 (61,5% AP) m/z 207.8 (M+H⁺), 1.536 (29.7 % AP), m/z 207.8 (M+H⁺); RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7.133 (d, J=7, 2H), 6.83 (d, J=7, 2H), 4.31 (br s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.86 (d, J=12, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.22-2.39 (m, 2H), 1.62-1.61 (m, 1H), 1.610-1.46 (m, 1H).

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

5



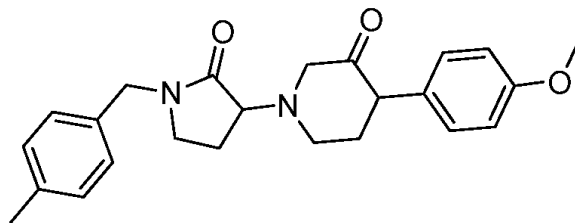
Una mezcla de 3-bromo-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario 2, 450 mg, 1.68 mmol), $(\pm)$ -rel-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (313 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (23 mL, 16.8 mmol) se agitó a 60°C durante 1 h, seguido por calentamiento a 85°C durante 1 h, 120°C durante 1 h y a 140°C durante 1 h. La mezcla se enfrió y luego se neutralizó con 40 mL de agua y se extrajo con 3 x 50 mL de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, gradiente de 0-80% de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 375 mg de $(\pm)$ -rel-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de cuatro diastereómeros. LCMS (método F) RT 1.84 min (74% AP), m/z 395.2 (M+H⁺); RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.31 - 7.41 (m, 8 H) 6.86 (d, J=9.07 Hz, 2 H) 4.66 (s, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.49 (s, 2 H) 2.59 (d, J=10.58 Hz, 2 H) 2.32 - 2.47 (m, 3 H) 1.89 (td, J=12.65, 4.53 Hz, 2 H) 1.56

25

(d, J=1 1.71 Hz, 2 H).

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

5

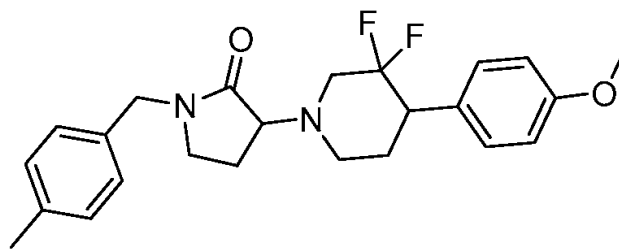


Una mezcla de DMSO (0.17 mL, 2.46 mmol) y DCM (4 mL) se enfrió hasta -78°C y cloruro de oxalilo (0.2 mL, 2.3 mmol) se añadió gota a gota durante 2 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A la reacción luego se añadió gota a gota ($\pm$)-rel-3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (375 mg, 0.95 mmol, mezcla de cuatro diastereómeros del paso E) en DCM durante 5 min. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se añadió trietilamina (1 mL, 7.6 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min, lentamente se calentó hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con 3x40 mL de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 345 mg de 4-(4-metoxifenil)-1-(1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-ona (como una mezcla

25

de 4 diastereómeros), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (método) RT 1.12 min, m/z 393 ($M+H^+$), 411 ($M+H^++18$), 1.18 min, m/z 393 ($M+H^+$).

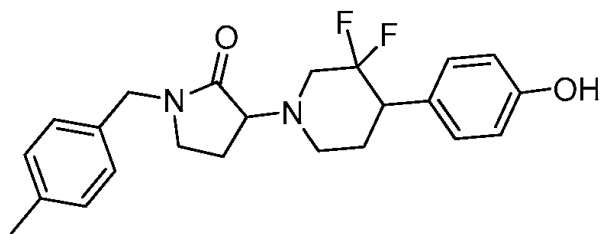
Paso G. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



Una mezcla de 4-(4-metoxifenil)-1-(1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-3-ona (370 mg, 0.94 mmol) y DCM (5 mL) se enfrió hasta 0°C, seguido por la adición gota a gota de DAST (0.62 mL, 4.7 mmol) durante 2 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción luego se neutralizó con 50 mL de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con 3 x 50 mL de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de salmuera, se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 380 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (como una mezcla de 4 diastereómeros), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (método J) RT 1.32 min (29 % AP), m/z 397, 478, 1.36 min (45% AP), m/z 415.2 ($M+H^+$).

Paso H. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-

(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



5

Una mezcla de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (230 mg, 0.55 mmol) y 4 mL de DCM se enfrió hasta -78°C , seguido por la adición gota a gota de tribromuro de boro
 10 (0.05 mL, 0.55 mmol). La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 h. La reacción luego se neutralizó con 50 mL de bicarbonato de sodio acuoso al 10% y se extrajo con 4x50 mL de DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se
 15 concentraron. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método B) para obtener 28.1 mg 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de 4 diastereómeros. LCMS (método N) RT 1.59 min, m/z 401 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

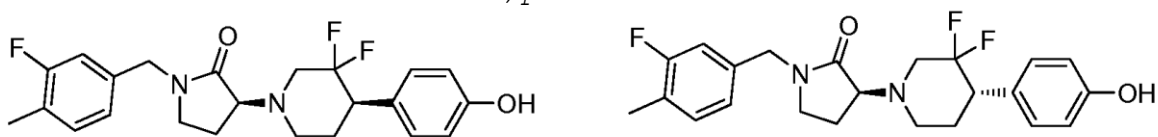
Una mezcla de 4 diastereómeros de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona del paso H (34 mg) se separó por SFC quiral (método K) para obtener Ejemplos homoquirales 51 P-1 (6.8 mg), P-2 (3.7 mg), P-3 (3.7 mg) y P-4 (4.5 mg) que incluyen (S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona. Las configuraciones estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como P-1, P-2, P-3 y P-4 en base a su orden de elución durante la separación quiral. Datos para P-1: RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7.19 - 7.11 (m, 6 H), 6.76 - 6.72 (m, 2 H), 4.51 - 4.36 (m, 2 H), 3.70 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 3.30 - 3.20 (m, 2 H), 3.16 - 3.07 (m, 3 H), 2.98 - 2.84 (m, 1 H), 2.53 (t, J= 1.0 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.28 - 2.13 (m, 2 H), 2.03 (s, 1 H), 1.88 - 1.80 (m, 1 H); ¹⁹F RMN (metanol-d₄) δ s -102.58, s -103.22, s -115.114, s -115.753; HPLC (método D) RT 8.21 min, 97.5 % AP, (método C) RT 8.0 min, 97.6% AP; LCMS (método P) RT 2.37 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 5.56 min, 100% AP.

Datos para P-2: RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7.18 - 7.12 (m, 6 H), 6.77 - 6.73 (m, 2 H), 4.44 (q, J= 1.0 Hz, 2 H), 3.68 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 3.41 - 3.35 (m, 1 H), 3.31 - 3.20 (m, 2 H), 3.01 - 2.83 (m, 3 H), 2.72 - 2.60 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.27 - 2.11 (m, 2 H), 2.08 - 1.96 (m, 1 H), 1.82 (tdd, J= 2.5, 5.0, 13.1 Hz, 1 H); ¹⁹F RMN (metanol-d₄) δ s - 102.461, s -103.102, s -114.549, s -115.189; HPLC (método D) RT 8.33 min, 98.3% AP, (método C) RT 8.21 min, 98.2% AP; LCMS (método P) RT 2.37 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quirral (método C-5) RT 7.39 min, 99.7% AP. Datos para P-3: RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.78 - 1.87 (m, 1 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 2.14 - 2.27 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.60 - 2.72 (m, 1 H) 2.83 - 3.01 (m, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 3.68 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.44 (q, J=1.00 Hz, 2 H) 6.72 - 6.76 (m, 2 H) 7.11 - 7.18 (m, 6 H); ¹⁹F RMN (377 MHz, metanol-d₄) δ s -102.457, s -103.097, s -114.554, s -115.194; HPLC (método D) RT 8.34 min, 98.6% AP, (método C) RT 8.21 min, 99% AP; LCMS (método P) RT 2,29 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quirral (método C-5) RT 10.1 min, 97.8% AP. Datos para P-4: RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.80 - 1.90 (m, 1 H) 2.03 (s, 1 H) 2.13 - 2.29 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.53 (t, J=1.00 Hz, 1 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 3 H) 3.20 - 3.31 (m, 2 H) 3.71 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.44 (q, J=1.00 Hz, 2 H) 6.73 - 6.78 (m, 2 H) 7.12 - 7.19 (m, 6 H); ¹⁹F RMN (metanol-d₄) δ s - 102.579, s -103.217, s -115.087, s -115.726; HPLC (método D)

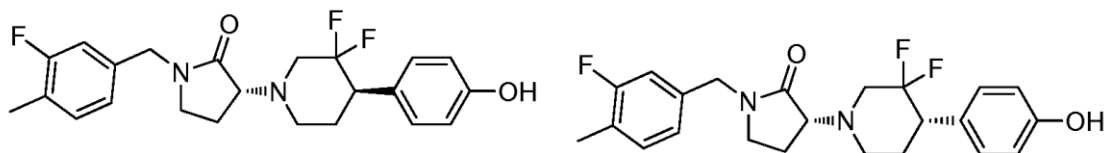
RT 8.2 min, 96.4% AP, (método C) RT 8.0 min, 96.5% AP; LCMS (método P) RT 2.21 min, m/z 401 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 13.6 min, 100% AP.

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

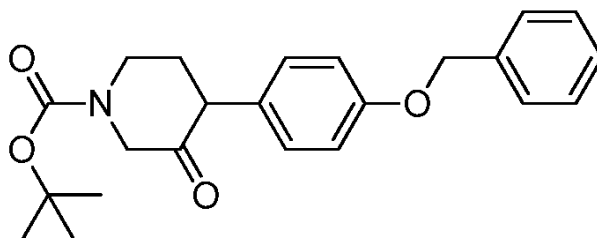
- 5 (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona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



15



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



- 25 A una solución de DMSO (3.7 mL, 52 mmol) en 50 mL de DCM bajo

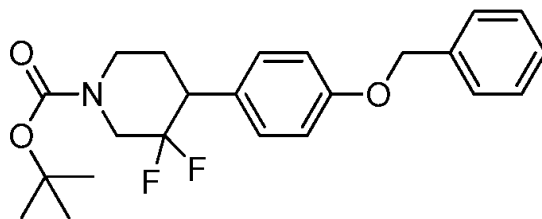
nitrógeno a -78°C se añadió cloruro de oxalilo (4.45 mL, 51 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos después de completar la adición. A continuación, se añadió una solución de ($\pm$)-rel- (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de

 5 terc-butilo (del Ejemplo 50, Paso D, 6.5 g, 17 mmol) en 50 mL de DCM y la mezcla se agitó en frío durante otros 90 minutos. La reacción luego se neutralizó por la adición de 11.8 mL de trietilamina (85 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se dividió en 200 mL de salmuera y 200

 10 mL de DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna en 48 g de alúmina básica eluyendo con 8% de acetato de etilo/hexanos para obtener 4.7 g (67%) de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

 15 racémico. LCMS (método F) RT 2.376 min, m/z 381.2 (M^+); SFC quiral (método G) RT 4.54 min (46.9% AP, 4.93 min (49.7 % AP). RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.30-7.40 (m, 5H), 7.07 (d, $J=7$ Hz, 2H) 6.94 (d, $J=7$), 2H; 5.08 (s, 2H), 4.10 (d, $J=17.6$, 1H), 3.97 (d, $J=17.6$, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

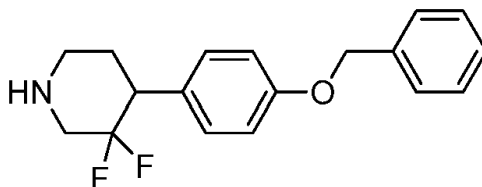
 20 **Paso B.** 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



25 A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopiperidin-

1-carboxilato de terc-butilo (4.7 g, 12.3 mmol) en 100 mL de DCM a 0 °C se añadió DAST (8.1 mL, 62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dividió en bicarbonato de sodio saturado y 200 mL de DCM. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 4.2 g (68%) de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidín-1-carboxilato de terc-butilo racémico. LCMS (método P) RT 1.16 min, m/z 348.1 (M-t-butilo + H)⁺.

10 **Paso C.** 4-(4-(Benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina.

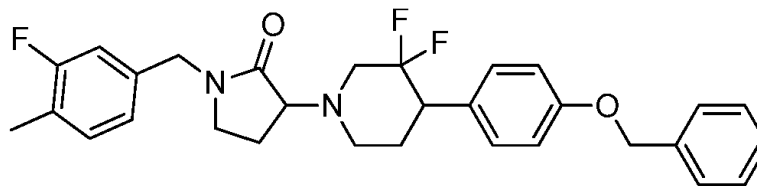


A una solución de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidín-1-carboxilato de t-butilo (5.2 g, 12.9 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (32.2 mL, 130 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla luego se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con a solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 200 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa (método C) para obtener 2.5 gramos (63%) de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina racémica. LCMS (método F) RT 2.044 min, m/z 304 (M+H⁺); RMN-¹H

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31 - 7.48 (m, 5 H) 7.21 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 6.98 (d, $J=9.04$ Hz, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 2.98 (d, $J=13.05$ Hz, 1 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 2.60 (t, $J=11.55$ Hz, 1 H) 1.88 - 2.00 (m, 4 H) 1.72 (d, $J=13.05$ Hz, 1 H), RMN- ^{19}F (377 MHz, DMSO- d_6) δ -102.276, -102.900, -115.135, -115.759.

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

10

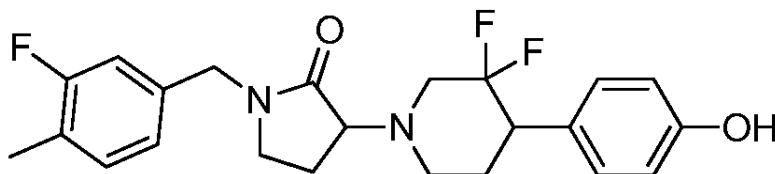


A una mezcla de 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0.51 g, 1.8 mmol, Intermediario 6) y 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (0.3 g, 1 mmol, del paso C) se añadió trietilamina (0.69 mL, 4.9 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo (0.45 gramos, 64%, mezcla de 4 diastereómeros) se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional, LCMS (método P) RT 1.19 min, m/z 509 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso E. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-

(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



5

A una solución agitada de 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0.45 g, 0.89 mmol, mezcla de diastereómeros del paso D) en MeOH (8 mL) a temperatura ambiente se añadió 0.56 g de Pd/C al 10% y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se removi6 por filtraci6n a trav6s de Celite y el solvente se removi6 al vaci6. El residuo se sometió a purificaci6n de HPLC (m6todo E) para obtener 200 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona como una mezcla de cuatro diastere6meros.

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

La mezcla de diastereómeros de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (0.1 g, 0.239 mmol) del paso E se sometió a purificación de SFC quiral para obtener Ejemplos

5 homoquirales 52 P-1 (12.8 mg), P-2 (13.7 mg), P-3 (6.7 mg) y P-4 (13.1 mg) que incluyen (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-

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

15 estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como P-1, P-2, P-3 y P-4 en base a su orden de elución durante la separación quiral. Datos para P-1: sólido amarillo; LCMS (método F) RT 2.05 min, 100% AP, m/z 419.2 (M+H⁺); HPLC (método A) RT 8.45

20 min 98.2% AP, (método B) RT 8.56 min, 97.8% AP; SFC quiral (método C-5) RT 4.52 min, 100% AP; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 3.71 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 3.19 - 3.12 (m,

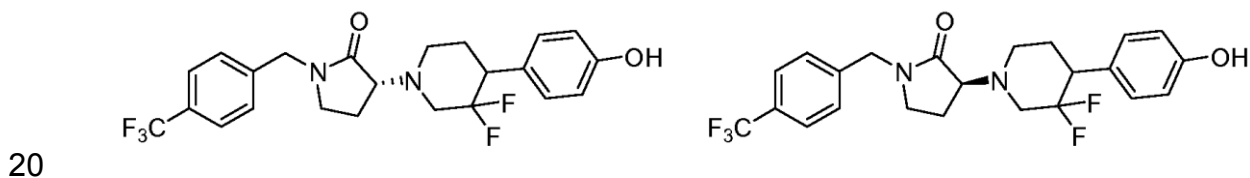
25 2H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.83 (m, J=13.2, 4.7, 4.7

Hz, 1H), 2.53 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.26 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H); ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ -133.04 (s, 1F), -133.68 (s, 1F), -145.26 (s, 1F), -145.90 (s, 1F), -147.99 (s, 1F). Datos para P-2: sólido amarillo; LCMS (método F) RT 2.05 min, 95.8% AP, m/z 419.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC (método A) RT 8.64 min 97.8% AP, (método B) RT 8.71 min, 97.6% AP; SFC quiral (método C-5) RT 6.35 min, 95.4% AP; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.81 - 6.70 (m, 2H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 3.69 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H); ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ -132.68 (s, 1F), -133.32 (s, 1F), -144.55 (s, 1F), -145.19 (s, 1F), -147.96 (s, 1F). Datos para P-3: sólido amarillo; LCMS (método F) RT 2.05 min, 92.1% AP, m/z 419.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC (método A) RT 8.70 min 97.3% AP, (método B) RT 8.64 min, 97.1% AP; SFC quiral (método C-5) RT 8.81 min, 98.2% AP; RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.24 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 4.45 (dd, J=30.5, 14.5 Hz, 2H), 3.69 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.27 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.05 (dd, J=13.3, 8.3 Hz,

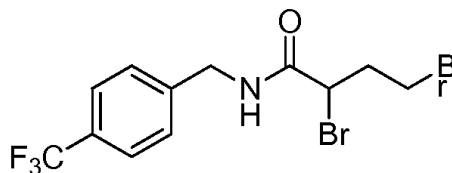
1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H); ¹⁹F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ -
 132.68 (s, 1F), -133.32 (s, 1F), -144.53 (s, 1F), -145.17 (s,
 1F), -147.94 (s, 1F). Datos para P-4: sólido amarillo; LCMS
 (método F) RT 2.05 min, 94.5% AP, m/z 419.2 (M+H⁺); HPLC
 5 (método A) RT 8.45 min 96.9% AP, (método B) RT 8.56 min,
 97.0% AP; SFC quiral (método C-5) RT 12.13 min, 99.4% AP;
 RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 -
 7.11 (m, J=8.5 Hz, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.81 - 6.71 (m,
 J=8.5 Hz, 2H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 3.72 (t, J=8.8 Hz, 1H),
 10 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 3H), 3.04 - 2.82 (m,
 1H), 2.53 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.26 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.25 - 2.12 (m,
 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 1H); ¹⁹F RMN (377
 MHz, cloroformo-d) δ -133.04 (s, 1F), -133.68 (s, 1F), -
 145.25 (s, 1F), -145.89 (s, 1F), -147.99 (s, 1F).

15 Ejemplo 53 (Pico 1 y Pico 2)

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



Paso A. 2,4-Dibromo-N-(4-(trifluorometil)bencil)butanamida.

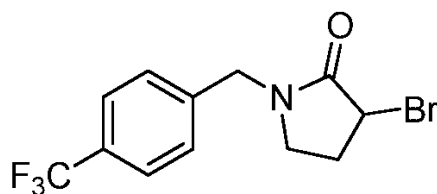


A una solución de (4-(trifluorometil)fenil)metanamina (3

g, 17 mmol) en éter dietílico (60 mL) bajo nitrógeno a 0°C se
 añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoílo (2.3 mL, 17 mmol) y la
 mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura
 ambiente. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con
 5 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre
 Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener
 2,4-dibromo-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)-butanamida (6.5 g,
 87 %). LCMS (método F) RT 2.01 min, m/z 434.8, 483.8; RMN- ^1H
 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 3.50 - 3.67 (m,
 10 2 H) 4.41 (dd, $J=13.05$, 6.02 Hz, 2 H) 4.59 - 4.64 (m, 1 H)
 7.49 (d, $J=7.53$ Hz, 2 H) 7.71 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 9.06 (s, 1
 H).

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

15

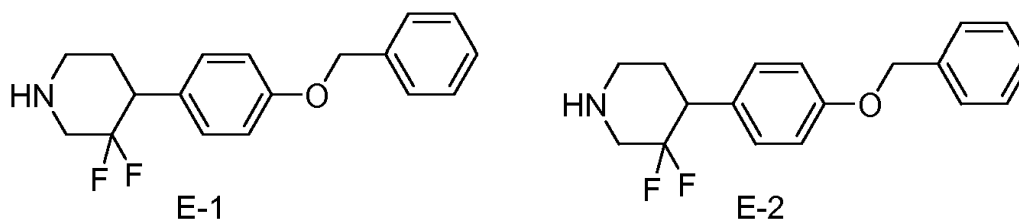


A una suspensión de 2,4-dibromo-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)butanamida (6.8 g, 16.9 mmol) en
 tetrahidrofurano (200 mL) se añadió NaH (1.35 g, 34 mmol) y
 20 la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La
 mezcla de reacción luego se diluyó con agua y dos veces se
 extrajo con 30 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas
 combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se
 evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por
 25 cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % de acetato

de etilo/hexanos para obtener 2.8 g de 3-bromo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (48%). LCMS (método Q) RT 0.90 min, m/z 322.1 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 12.39 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 12.16 (d, J= 8.0 Hz, 2 H),
 5 9.46 - 9.38 (m, 1 H), 9.25 (d, J= 1.8 Hz, 2 H), 8.27 - 8.17 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.43 - 7.31 (m, 1 H), 7.14 - 7.05 (m, 1 H).

Paso C. (R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina y (S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina.

10

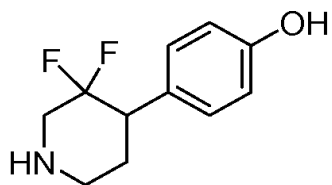


4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina racémico
 15 (2.2 g, 7.3 mmol, del Ejemplo 52, Paso C) se sometió a separación quiral (método H-4) y las fracciones quiralmemente puras se recolectaron y se evaporaron bajo una presión reducida para dar E1 (850 mg, 2.77 mmol, 38.3 % de rendimiento) y E2 (780 mg, 2.55 mmol, 35.1 % de rendimiento)
 20 (R)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina y (S)- 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (configuración absoluta no asignada). Datos para E-1: LCMS (método F) RT 2.16 min, m/z 304 (M+H⁺); HPLC quiral (método H-3) RT 11.1 min, 100% AP; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 (d, J=12.55
 25 Hz, 1 H) 1.94 (dd, J=13.05, 4.02 Hz, 1 H) 2.55 - 2.64 (m, 1

H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 2.98 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 6.95 - 7.00 (m, 2 H) 7.21 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.30 -7.49 (m, 5 H): ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -102.276, -102-900, -115.134, -115.748. Datos para E-2:; LCMS
 5 (método F) RT 2.16 min, m/z 304 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC quiral (método H-3) RT 18.28 min, 99.7% AP;RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 1.94 (dd, J=13.05, 4.02 Hz, 1 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 2.98 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 6.95 - 7.00 (m, 2
 10 H) 7.21 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.30 -7.49 (m, 5 H): ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -102.276, -102-900, -115.134, -115.748.

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

15



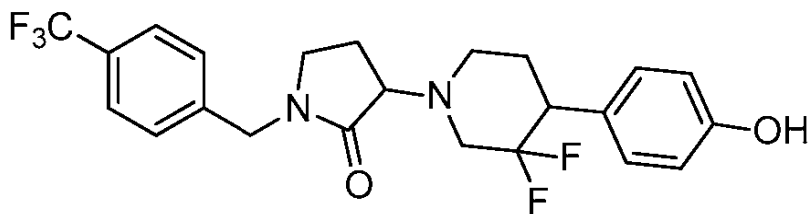
E-2a

Una mezcla de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina (E-2 del paso C, anterior, 1 g, 3.3 mmol) y metanol (15 mL) se lavó abundantemente con nitrógeno,
 20 seguido por la adición de Pd/C al 10% (0.7 g). La masa de reacción se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente bajo (11.24 kg/cm ^{2}) 160 psi de presión de hidrógeno en una autoclave de 100 mL. El catalizador luego se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró
 25 al vacío. Se obtuvo un rendimiento de 0.65 g (78%) de E-2a 4-

(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol. LCMS (método Q) RT 0.47 min, m/z 214.1 (M+H⁺).

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

5



Una mezcla de 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (200 mg, 0.94 mmol, E-2a del paso D), 3-bromo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (604 mg, 1.9 mmol), trietilamina (0.65 mL, 4.7 mmol) y 2 mL de DMF se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se dividió en agua y 30 mL de acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo otra vez con 30 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 150 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-ona (0.33 mmol, 35%, 2 diastereómeros) que se purificó y se separó en el Paso F. LCMS (método J) RT 0.8 min (60% AP), m/z 455.4 (M+H⁺).

20

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

El producto 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-ona (150 mg,

25

0.33 mmol), del paso E se separó por SFC (método C-7) para dar los diastereómeros separados, que se purificaron individualmente por HPLC preparativa (método B) para dar Ejemplos homoquirales 53 P-1 (40.8 mg) y P-2 (39.3 mg). Los

5 productos difieren en el estereocentro de posición 3 de la lactama; sin embargo, las configuraciones estereoquímicas relativas no se determinaron. Datos para P-1: sólido amarillo pálido. LCMS (método N) RT 1.70 min (99.7% AP), m/z 455.0 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7.69 (d, J= 8.5 Hz, 2

10 H), 7.49 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 6.80 - 6.71 (m, 2 H), 4.58 (d, J= 16.6 Hz, 2 H), 3.75 (s, 1 H), 3.30 - 3.25 (m, 2 H), 3.23 - 3.09 (m, 3 H), 3.02 - 2.85 (m, 1 H), 2.59 - 2.50 (m, 1 H), 2.33 - 2.03 (m, 3 H), 1.91 - 1.80 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ -64.073, -102.629, -

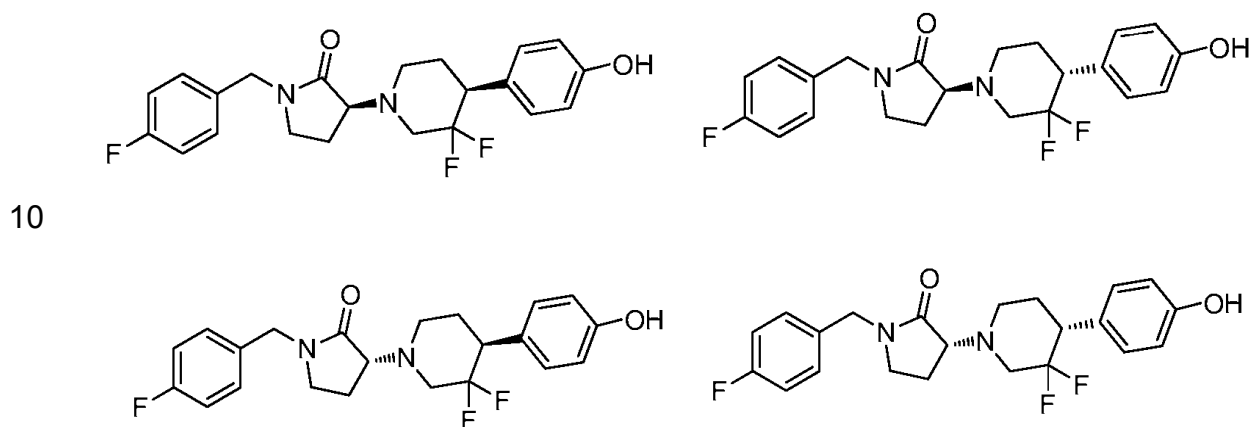
15 103.268, -115.125, -115.764. Datos para P-2: sólido amarillo pálido. LCMS (método N) RT 1.71 min (99.7% AP), m/z 455.0 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7.69 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 6.79 - 6.72 (m, 2 H), 4.65 - 4.52 (m, 2 H), 3.72 (t, J= 9.0 Hz, 1

20 H), 3.47 - 3.38 (m, 1 H), 3.31 - 3.26 (m, 1 H), 3.03 - 2.84 (m, 3 H), 2.74 - 2.61 (m, 1 H), 2.31 - 2.01 (m, 3 H), 1.88 - 1.80 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ -64.074, -102.511, -103.151, -114.583, -115.225.

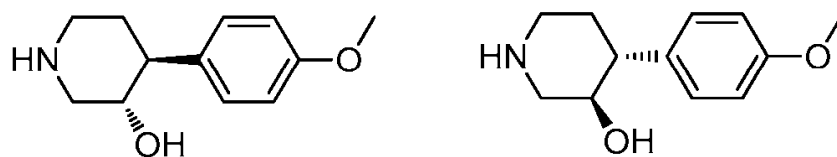
Ejemplo 54 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y Pico 4)

25 (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-

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



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



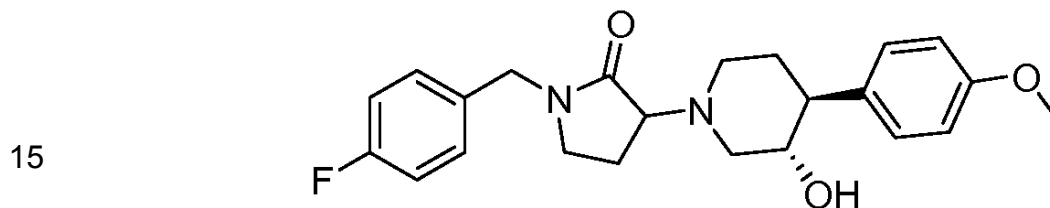
(±)-rel-(3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol racémico

20 (2.6 g, 12.54 mmol, del Ejemplo 51, Paso D) se sometió a purificación quiral de SFC (Método H-1), que dio los enantiómeros E-1 (680 mg) y E-2 (720 mg), (3S,4S)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol y (3R,4R)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (configuraciones absolutas no

25 asignadas). Datos para E-1, primer isómero eluido: SFC quiral

(método H) RT 2.57 min; 98% AP; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.13 (d, J=9 Hz, 2 H) 6.84 (d, J=9 Hz, 2 H) 4.43 (br. s., 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.43 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 3.08 (dd, J=11.80, 4.77 Hz, 1 H) 2.92 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 2.28 - 2.39 (m, 2 H) 1.47 - 1.68 (m, 2 H). Datos para E-2, segundo isómero eluido: SFC quiral (método H) RT 3.18 min; 94.3% AP; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.13 (d, J=9 Hz, 2 H) 6.85 (d, J=8 Hz, 2 H) 4.58 (br. s., 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.43 (br d, 3 H) 3.11 (m, 2 H) 2.61 (m, 1 H) 2.28 - 2.39 (m, 2 H) 1.47 - 1.68 (m, 2 H).

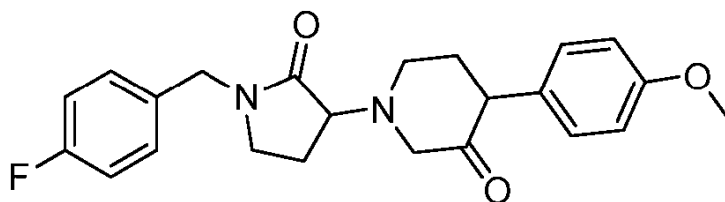
Paso B. 1-(4-Fluorobencil)-3-(trans-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



A una mezcla de 3-bromo-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (Intermediario 1, 200 mg, 0.74 mmol), *trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ol (152 mg, 0.74 mmol, E-2 del paso 20 A) y acetonitrilo (15 mL) se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1 h. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión 25 reducida para obtener 1-(4-fluorobencil)-3-(trans-3-hidroxi-

4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (mezcla de 2 diastereómeros, 320 mg, 73.% de rendimiento). LCMS (método F) RT 1.706 min (67% AP) m/z 399.4 (M+H⁺).

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



10 A una mezcla de DMSO (0.14 mL, 2 mmol) y DCM (20 mL) a -78°C bajo nitrógeno se añadió cloruro de oxalilo (0.18 mL, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió 1-(4-fluorobencil)-3-(*trans*-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-

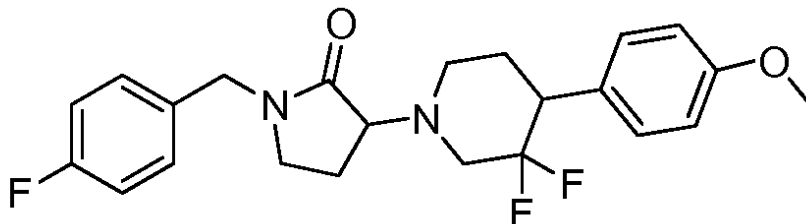
15 piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (320 mg, 0.8 mmol) y la reacción se agitó durante una hora a la misma temperatura. La trietilamina (0.56 mL, 4 mmol) luego se añadió y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se

20 dividió en agua (100 mL) y DCM (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo, que se usó en el Paso D sin purificación adicional. LCMS (método Q) RT 0.68 min (47% AP), m/z

25 397.1 (M+H⁺).

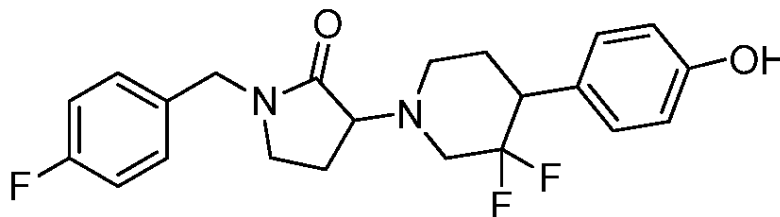
Paso D. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.

5



A una solución de 1-(1-(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-ona (350 mg, 0.88 mmol) en 15 mL de DCM a -10 °C se añadió DAST (0.58 mL, 4.4 mmol) y la
 10 reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla luego se diluyó con a solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con 250 mL de DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 3-(3,3-difluoro-4-(4-
 15 metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros), que se usó en el Paso E sin purificación adicional. LCMS (método F) RT 1.939 min, 55.8% AP, m/z 381.2, 471.2.

Paso E. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona.
 20



25 A una solución de 3-(3,3-difluoro-4-(4-

metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-
 ona (200 mg, 0.48 mmol, mezcla de diastereómeros del paso D)
 en DCM (15 mL) a -10°C se añadió tribromuro de boro (0.05 mL,
 0.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno
 5 durante una hora. La mezcla luego se diluyó con una solución
 saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 100 mL de
 DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se
 filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se
 purificó por HPLC preparativa (método D) para obtener 3-(3,3-
 10 difluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)-1-(4-
 fluorobencil)pirrolidin-2-ona (mezcla de 4 diastereómeros, 34
 mg, 17 % de rendimiento). LCMS (método N) RT 1.497 min, m/z
 405.0 (M+H⁺).

Paso F. (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-
 15 1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((S)-3,3-
 difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-
 fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-
 hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-
 ona y (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-
 20 il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona

La mezcla diastereomérica de 3-(3,3-difluoro-4-(4-
 hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-
 ona (32 mg, 0.08 mmol, del paso E) se purificó por SFC
 (método C-8) para obtener Ejemplos homóqu岸ales 54 P-1 (5.2
 25 mg), P-2 (5.2 mg), P-3 (5.4 mg) y P-4 (5.4 mg), (R)-3-((R)-

3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona y (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona. Las configuraciones estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como P-1, P-2, P-3 y P-4 en base a su orden de elución durante la separación quiral. La presencia de 4 en vez de 2 diastereoisómeros implica la racemización de la piperidina homoquiral de partida durante el curso de la síntesis. Datos para P-1: HPLC (método D) RT 7.87 min, 95.8% AP, (método A) RT 7.58 min, 97.5% AP; LCMS (método F) RT 2.05 min, 100% AP, m/z 405.0 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 4.77 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.32 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 4 H) 6.72 - 6.77 (m, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 3.71 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.07 - 3.18 (m, 3 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 2.52 (t, J=1 1.29 Hz, 1 H) 1.99 - 2.31 (m, 3 H) 1.84 (ddt, J=13.30, 4.77, 2.26, 2.26 Hz, 1 H). Datos para P-2: HPLC (método D) RT 7.89 min, 100% AP, (método A) RT 7.77 min, 95.1% AP; LCMS (método F) RT 2.04 min, 100% AP, m/z 405.0 (M+H⁺); SFC quiral (método C-5) RT 6.6 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.31 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 2 H) 7.06 -

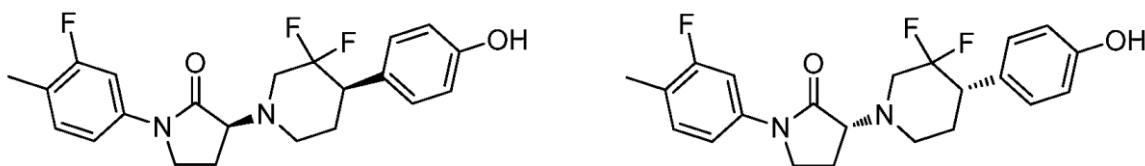
- 7.17 (m, 4 H) 6.75 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 4.47 (q, J=15.06 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=9.04 Hz, 1 H) 3.35 - 3.42 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 2.82 - 3.02 (m, 3 H) 2.59 - 2.74 (m, 1 H) 1.98 - 2.28 (m, 3 H) 1.82 (ddt, J=13.18, 4.64, 2.38, 2.38 Hz, 1 H).
- 5 Datos para P-3: HPLC (método D) RT 7.99 min, 100% AP, (método A) RT 7.77 min, 96.3% AP; LCMS (método F) RT 2.04 min, 100% AP, m/z 405.0 (M+H⁺); SFC quirál (método C-5) RT 7.25 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.31 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 4 H) 6.72 - 6.78 (m, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 3.68 (t, J=9.04 Hz, 1 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 1 H) 2.77 - 3.01 (m, 3 H) 2.60 - 2.72 (m, 1 H) 1.98 - 2.29 (m, 3 H) 1.82 (ddt, J=13.30, 4.77, 2.26, 2.26 Hz, 1 H).
- 10 Datos para P-4: HPLC (método A) RT 7.58 min, 96.9% AP; LCMS (método F) RT 2.04 min, 100% AP, m/z 405,0 (M+H⁺); SFC quirál (método C-5) RT 10.3 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.32 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 4 H) 6.75 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 4.39 - 4.54 (m, 2 H) 3.71 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 3 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 2.52 (t, J=11.29 Hz, 1 H) 1.98 - 2.30 (m, 3 H) 1.84 (ddt, J=13.36, 4.83, 2.45, 2.45 Hz, 1 H).
- 20

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

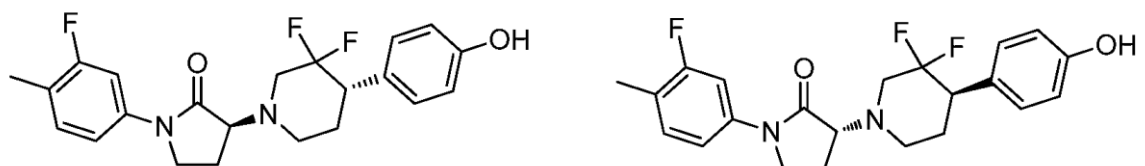
- (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-
- 25

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

5

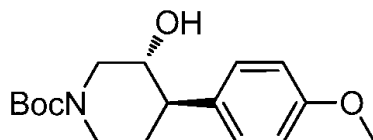


10



Paso A. (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

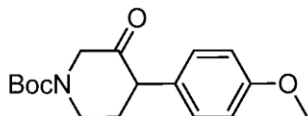
15



A una solución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (490 mg, 1.67 mmol, procedimiento del documento WO 2000/63173) en DMF (6 mL) se añadió K_2CO_3 (577 mg, 4.2 mmol) seguido por yoduro de metilo (0.52 mL, 8.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se diluyó con 50 mL de acetato de etilo y los sólidos se removieron por filtración. El solvente luego se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de

sílice (hexanos-100% de EtOAc) para obtener (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 88 % de rendimiento). LCMS (método T) RT 3.068 min, m/z 306.3 (M-H)⁻; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.15 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.76 (d, J=2.7 Hz, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

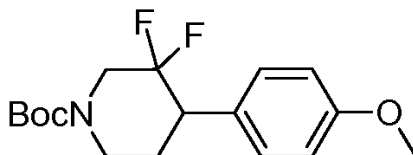
10 Paso B. 4-(4-metoxifenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0.59 mmol) en DCM (3 mL) a 0°C bajo N₂ se añadió peryodinano de Dess-Martin (373 mg, 0.88 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30% de EtOAc en hexanos para obtener 4-(4-metoxifenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 87% de rendimiento). Los posteriores resultados revelaron que la estereoquímica 4R se pierde en esta reacción y se obtuvo el producto racémico. RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m,

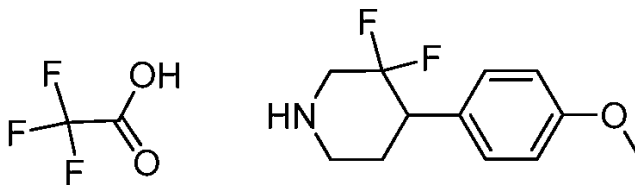
2H), 4.24 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (dd, J=11.9, 5.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Paso C. 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de 4-(4-metoxifenil)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0.3 mmol, del paso B) en DCM (5 mL) a -78°C bajo N₂ se añadió DAST (0.16 mL, 1.18 mmol). La mezcla se agitó desde -78°C hasta temperatura ambiente durante 1 h, luego se dejó reposar en el refrigerador durante la noche. Luego se concentró y el 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 67.4 % de rendimiento) se aisló que se usó sin purificación adicional. LCMS (método U) m/z 350.2 (M + Na); RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.39 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.95 6.86 (m, 3H), 4.10 (br. s., 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.06 2.93 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Paso D. Trifluoroacetato de 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidina.



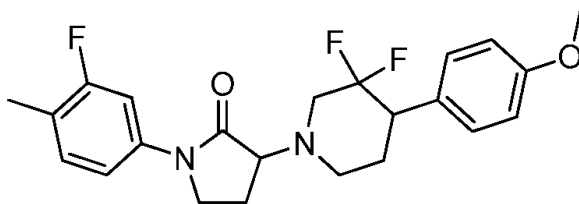
A una solución de 3,3-difluoro-4-(4-

metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*t*-butilo (65 mg, 0.2 mmol) en DCM (0.8 mL) se añadió TFA (0.4 mL, 5.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, luego se concentró hasta sequedad al vacío para obtener

5 trifluoroacetato de 3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidina crudo (67.8 mg, 0.2 mmol, 100 % de rendimiento), que se usó en el Paso G sin purificación adicional.

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

10



A una solución de trifluoroacetato de 3,3-difluoro-4-(4-

15 metoxifenil)piperidina (67 mg, 0.2 mmol) en DMF (0.8 mL) se añadió 3-bromo-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona (del Ejemplo 49, Paso C, 96 mg, 0.35 mmol) y DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se elevó hasta 80°C durante 2 h. La mezcla se

20 enfrió, el solvente se removió al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de acetato de etilo en hexanos para obtener 62 mg de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-

1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona (junto con 20

25 mg del subproducto, 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-

hidroxipirrolidin-2-ona). LCMS (método U) RT 3.755 min, m/z 419.3 (M+H⁺); RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.51 (d, J=1 1.9, 2H), m 7.26-7.26 (3H), m 7.20 (1H), 6.90 (d, J=8.7) 3.82 (s, 3H), 3.65-3.78 (m, 3H), 3.2-3.45 (m, 3H), 2.87-3.00 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 0.4 H), 2.65 (t, 0.5H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.1-2.25 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 1H). La HPLC quiral (método A-2) reveló que la quiralidad presente en el material de partida para el Paso A se había perdido.

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

A una solución de 3-(3,3-difluoro-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona (62 mg, 0.15 mmol) en DCM (0.8 mL) a -78°C bajo N₂ se añadió tribromuro de boro (0.04 mL, 0.44 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. Se neutralizó con varias gotas de EtOH y se añadieron 50 mL de EtOAc. Tras agitación a temperatura ambiente durante 1 h, el sólido se removió por filtración y se lavó con

MeOH. Los filtrados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en EtOAc para dar una mezcla con los cuatro diastereómeros, que se

5 separaron por HPLC quiral (método A-2) para dar Ejemplos homquirales 55 P-1, P-2, P-3 y P-4, (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-

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

15 estereoquímicas absoluta y relativa no se determinaron. Los compuestos se designaron arbitrariamente como P-1, P-2, P-3 y P-4 en base a su orden de elución durante la separación quiral. Datos para P-1: 7.3 mg; LCMS (método U) RT 2.19 min (82% AP), m/z 405.1, 427.3 (M+H⁺, M + Na⁺);

20 HPLC quiral (método A-3) RT 6.28 min, 98.1% AP; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.49 (dd, J=1 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.37 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.14 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.00 -

25 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H),

2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 1H).
 Datos para P-2: 4.4 mg; LCMS (método U) RT 2.19 min (86% AP), m/z 405.2, 427.2 (M+H⁺, M + Na⁺); HPLC quiral (método A-3) RT 8.77 min, 78.4% AP; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d)

5 δ 7.50 (dd, J=1 1.9, 2.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 3H), 3.43 - 3.19 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.62 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m,

10 2H). Datos para P-3: 2.0 mg; LCMS (método U) RT 2.20 min (76% AP), m/z 405.2, 427.2 (M+H⁺, M + Na⁺); HPLC quiral (método A-3) RT 11.46 min, 76.3% AP; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.50 (dd, J=11.7, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.5

15 Hz, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 3H), 3.36 (br. s., 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.15 (br. s., 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H). Datos para P-4: 7.1 mg; LCMS (método U) RT 2.19 min (84% AP), m/z 405.2,

20 427.2 (M+H⁺, M + Na⁺); HPLC quiral (método A-3) RT 12.58 min, 89.5% AP; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.49 (dd, J=1 1.9, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 3H), 3.43 - 3.19 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (t, J=11.4

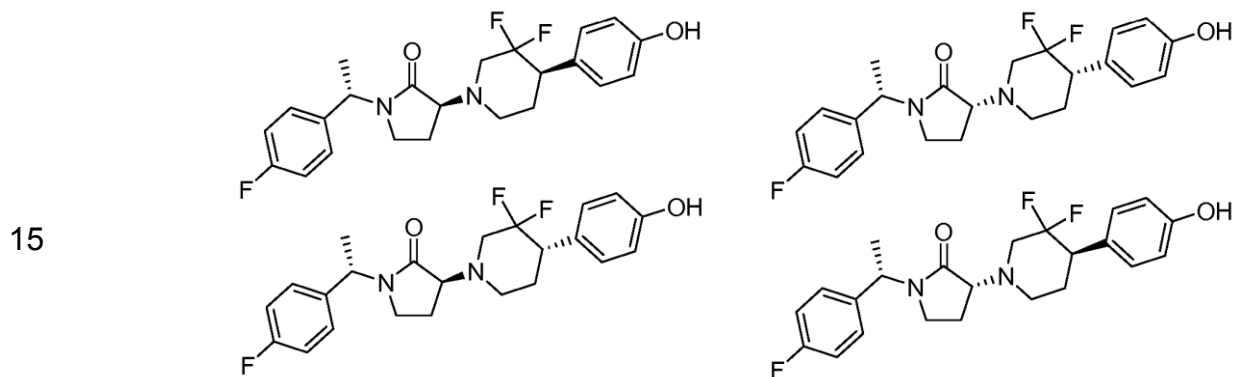
25 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 - 2.12

(m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H).

Ejemplo 56

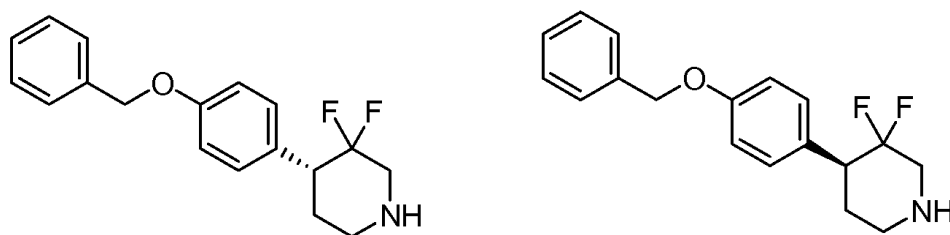
Ejemplo 56 (Pico 1, Pico 2, Pico 3 y Pico 4)

(S)-3-((R)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona, (S)-3-
 5 ((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona, (R)-3-((S)-3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((R)-3,3-difluoro-
 10 4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona.



Paso A. (R)-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina y
 (S)-4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina

20



4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-difluoropiperidina racémica

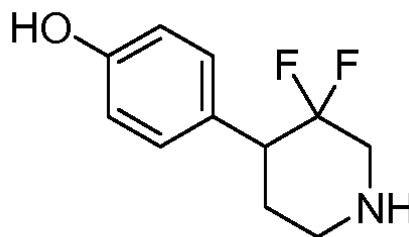
25 (Ejemplo 52, Paso C, 5 g) se separó usando HPLC quiral

(método H-3) para obtener ambos enantiómeros puros E-1 (1.5 g, 4.94 mmol, 39.5 % de rendimiento) y E-2 (1.4 g, 4.62 mmol, 36.8 % de rendimiento). Las configuraciones absolutas no fueron asignadas. Datos para E-1: SFC quirál (método C-6) RT 3.58 min, 100% AP; LCMS (método F) RT 2.32 min, 100% AP, m/z 304.0 (M+H⁺); HPLC (método H) RT 6.746 min, 91.2% AP; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 1.94 (dd, J=12.55, 4.02 Hz, 1 H) 2.60 (t, J=12.05 Hz, 1 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 2.98 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 3.04 - 3.20 (m, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 7.21 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.30 - 7.50 (m, 5 H).

Datos para E-2: SFC quirál (método C-6) RT 6.56 min, 99.3% AP; LCMS (método F) RT 2.32 min, 97.5% AP, m/z 304.0 (M+H⁺); HPLC (método H) RT 6.767 min, 91.7% AP. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 1.94 (dd, J=12.55, 4.02 Hz, 1 H) 2.60 (t, J=12.05 Hz, 1 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 2.98 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 3.04 - 3.20 (m, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 7.21 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.30 - 7.50 (m, 5 H).

Paso B. 4-(3,3-Difluoropiperidin-4-il)fenol.

20



E-2a

25

A una solución agitada de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-

difluoropiperidina (0.6 g, 2 mmol) (E-2 del paso A) en 20 mL metanol a temperatura ambiente se añadió Pd/C al 10% (0.21 g) y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo 8 kPa de presión de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se removió por
 5 filtración y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter y el sólido se aisló por filtración para obtener 0.4 g de E-2a 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (homoquiral), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (método P) RT 0.53 min, m/z 214.4 (M+H⁺).

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

Una mezcla de 3-bromo-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (del Ejemplo 50, Paso B) (0.145 g, 0.51 mmol), 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol
 15 (0.06 g, 0.28 mmol, E-2a del Ejemplo 56 Paso B) y 0.2 mL de trietilamina (1.4 mmol) se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se dividió en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 3-
 20 (3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona como un par de diastereómeros. Estos diastereómeros se separaron por HPLC preparativa (método B) para obtener 3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-
 25 fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona Ejemplos homocirales 56 P-

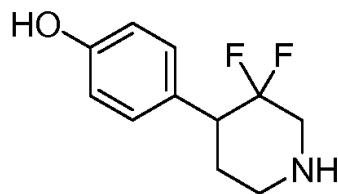
1 (10.7 mg) y P-2 (5.5 mg). Las configuraciones relativa y absoluta de los Ejemplos 56 P-1 y P-2 no se determinaron y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por HPLC. Datos para P-1:

5 sólido amarillo pálido; LCMS (método O) RT 1.21 min (95.8 % AP) m/z 419.0 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.55 (m, 3 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 1.90-2.01 (M, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 4H), 3.33-3.38 (m, 3H), 3.63 (t, 1H), 5.40 (m,

10 1H), 6.75 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 4H), 7.38-7.41 (m, 2H); ¹⁹F RMN δ ppm -76.948, -102.623, -103.262, -115.103, -115.743, -117.043. Datos para P-2: sólido; LCMS (métodos N, O) 99% AP; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.59 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.79 -1.90 (m, 1 H) 2.01 - 2.23 (m, 3 H) 2.62 - 2.72 (m, 1 H)

15 2.86 - 3.19 (m, 5 H) 3.40 -3.74 (m, 2 H) 4.36 - 4.56 (m, 1 H) 5.28 - 5.48 (m, 1 H) 6.76 (d, J=9.04 Hz, 2 H) 7.08 - 7.19 (m, 4 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H); ¹⁹F RMN δ ppm -76.938, -102.480, -102.630, -103.120, -103.146, -103.269, -114.559, -115.124, -115.199, -115.763, -116.990, -117.049.

20 **Paso D.** 4-(3,3-Difluoropiperidin-4-il) fenol



E-1a

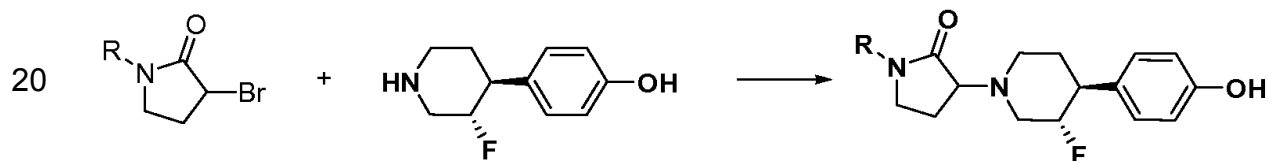
25 A una solución agitada de 4-(4-(benciloxi)fenil)-3,3-

difluoropiperidina (0.6 g, 2 mmol, E-1 del paso A) en MeOH
 (20 mL) a temperatura ambiente se añadió Pd/C al 10% (0.21 g)
 y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo 8 kPa de presión
 de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se removió por
 5 filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al
 vacío para obtener 0.4 g de E-1a 4-(3,3-difluoropiperidin-4-
 il)fenol homoquiral. LCMS (método P) RT 0.55 min (74% AP),
 m/z 214.4 (M+H⁺).

Paso E. 3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-
 10 ((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona
 A una mezcla de 3-bromo-1-((S)-1-(4-
 fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona (0.134 g, 0.47 mmol, del
 Ejemplo 50, Paso B) y 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol
 (0.05 g, 0.23 mmol, E-1a del Ejemplo 56, Paso D) se añadió
 15 trietilamina (0.16 mL, 1.2 mmol) y la mezcla resultante se
 calentó a 120°C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción
 se dividió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron
 y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó
 sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se
 20 purificó por HPLC preparativa (método B) para obtener los
 Ejemplos homoquirales 56 P-3 y P-4 3-(3,3-difluoro-4-(4-
 hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-((S)-1-(4-
 fluorofenil)etil)pirrolidin-2-ona diastereómeros. Las
 configuraciones relativa y absoluta de los Ejemplos 56 P-3 y
 25 P-4 no se determinaron y se denominan arbitrariamente P-3 y

P-4 en base al orden de elución durante la purificación por HPLC. Datos para P-3: 11.5 mg sólido amarillo pálido, LCMS (método O) RT 1.23 min (99.8% AP), m/z 419.0 ($M+H^+$); RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.55 (d, $J=7.2$, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.57-2.64 (q, 1H), 2.82-3.95 (m, 3H), 3.07-3.20, (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.67 (t, $J=9$, 1H), 5.40 (d, $J=7.2$, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 2H); ^{19}F RMN δ ppm -102.515, -103.158, -114.576, -115.216, -117.070. Datos para P-4: 13.7 mg sólido amarillo pálido; LCMS (método O) RT 1.215 min (100% AP), m/z 419.0 ($M+H^+$); RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.59 (d, $J=6.4$, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.01-2.29 (m, 3H), 2.53 (t, 1H), 2.81-2.97 (m, 3H), 3.01-3.25 (m, 3H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.64 (t, $J=8.8$, 1H), 5.42 (d, $J=7.2$, 1H), 6.74-6.77 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 4H), 7.35-7.38 (m, 2H); ^{19}F RMN δ ppm -102.632, -103.271, -115.162, -115.801, -116.989.

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



LB

E-1b del Ejemplo 50, Paso J Ejemplos 57-73

A un vial de microondas con 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-yl)fenol (25 mg, 0.128 mmol, E-1b del Ejemplo 50, Paso J) y el correspondiente bromuro de lactama

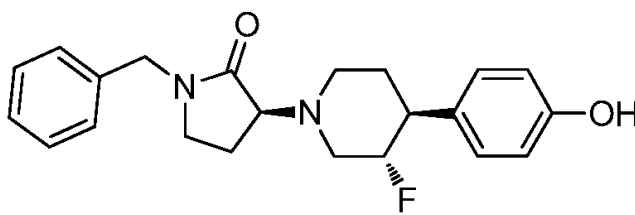
25

(0.256 mmol, compuesto LB) se añadió DMF (1 mL) y trietilamina (0.09 mL, 0.64 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron usando el método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos eran una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, los diastereómeros luego se separaron en los componentes homoquirales individuales en las condiciones informadas en los ejemplos específicos.

Ejemplo 57

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

15

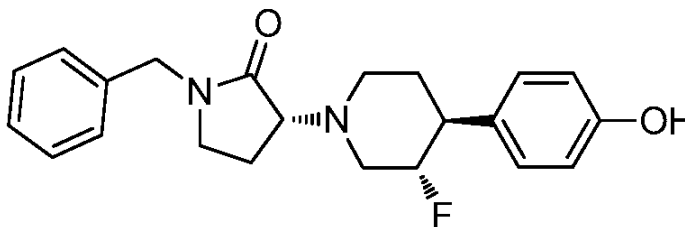


y

Ejemplo 58

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

20



25

Una mezcla diastereomérica de 1-bencil-3-((3S,4S)-

3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pírrrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general A) se separó por SFC (método C-6) para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 57 y 58. Datos para el

5 Ejemplo 57: SFC (Método 105) RT = 3.06 min. LC/MS RT = 2.01 min, (M+H)⁺ = 369.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.20 (ddd, J=16.56, 12.80, 3.26 Hz, 1 H) 2.41 - 2.51 (m, 1 H) 2.55 - 2.62 (m, 1 H) 2.67 (dt, J=9.79, 5.15 Hz, 2 H)

10 3.01 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.75 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 4.51 - 4.61 (m, 2 H) 4.67 (dt, J=10.04, 5.02 Hz, 1 H) 6.70 - 6.83 (m, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 58: SFC (Método

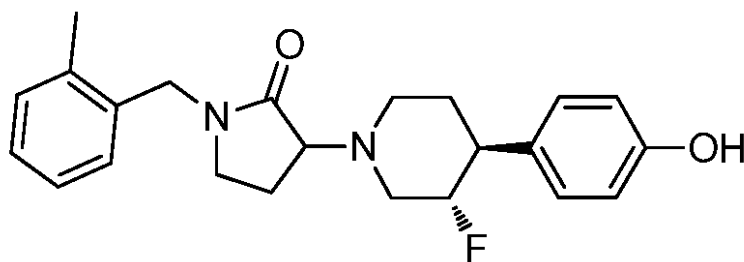
15 105) RT = 5.76 min. LC/MS RT = 2.01 min, (M+H)⁺ = 369.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.78 - 1.89 (m, 2 H) 2.08 (dd, J=13.30, 8.78 Hz, 2 H) 2.15 - 2.21 (m, 1 H) 2.43 (dt, J=10.29, 4.89 Hz, 2 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 2.63 - 2.71 (m, 2 H) 2.77 (br. s., 2 H) 3.23 -

20 3.29 (m, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 2 H) 3.72 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 2 H) 4.54 (s, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 2 H) 7.20 - 7.33 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H).

Ejemplo 59

25 3-((3*S*,4*S*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(2-

metilbencil)pirrolidin-2-ona.



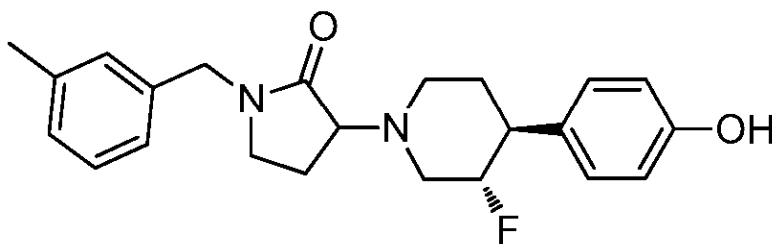
5

Una mezcla diastereomérica de 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(2-metilbencil)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 59) se preparó por medio del procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 59: LC/MS RT = 1.612 min, (M+H)⁺ = 383.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.20 (s, 1 H), 7.27 - 7.20 (m, 1 H), 7.09 (d, J= 8.5 Hz, 3 H), 7.05 -6.98 (m, 2 H), 6.73 - 6.67 (m, 2 H), 4.66 - 4.42 (m, 1 H), 4.41 - 4.26 (m, 2 H), 3.61 -3.53 (m, 1 H), 3.44 - 3.34 (m, 1 H), 3.21 - 3.08 (m, 3 H), 2.95 (d, J= 11.1 Hz, 1 H), 2.76 - 2.65 (m, 2 H), 2.57 - 2.53 (m, 1 H), 2.35 - 2.24 (m, 5 H), 2.16 - 2.05 (m, 1 H), 1.98 - 1.86 (m, 1 H), 1.78 - 1.55 (m, 2 H).

15

Ejemplo 60

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



20

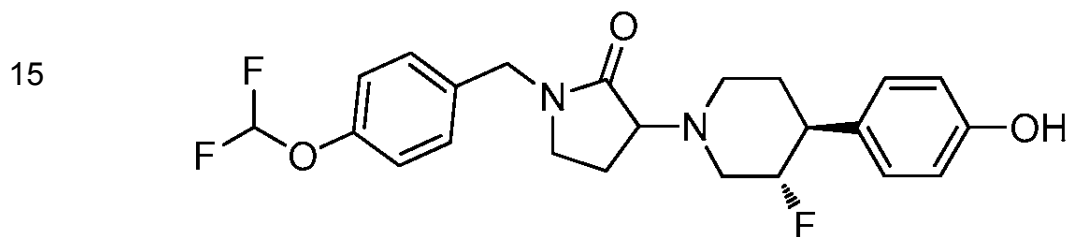
Una mezcla diastereomérica de 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-

25

metilbencil)pirrolidin-2-ona se preparó usando el
 procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 60: LC/MS
 RT = 1.628 min, (M+H)⁺ = 383.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 = 9.20 (s, 1 H), 7.27 - 7.20 (m, 1 H), 7.09 (d, J= 8.5
 5 Hz, 3 H), 7.05 - 6.98 (m, 2 H), 6.73 - 6.67 (m, 2 H), 4.66
 - 4.42 (m, 1 H), 4.41 - 4.26 (m, 2 H), 3.61 - 3.53 (m, 1
 H), 3.44 - 3.34 (m, 1 H), 3.21 - 3.08 (m, 3 H), 2.95 (d,
 J= 11.1 Hz, 1 H), 2.76 - 2.65 (m, 2 H), 2.57 - 2.53 (m, 1
 H), 2.35 - 2.24 (m, 5 H), 2.16 - 2.05 (m, 1 H), 1.98 -
 10 1.86 (m, 1 H), 1.78 - 1.55 (m, 2 H).

Ejemplo 61

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



Una mezcla diastereomérica de 1-(4-(
 difluorometoxi)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-
 20 hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó
 usando el procedimiento general A. Datos para el Ejemplo
 61: LC/MS RT = 1.594 min, (M+H)⁺ = 435.0 RMN-¹H (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ = 9.20 (s, 1 H), 7.41 - 7.01 (m, 7 H), 6.73 -
 6.67 (m, 2 H), 4.66 - 4.44 (m, 1 H), 4.44 - 4.30 (m, 2 H),
 25 3.61 - 3.53 (m, 1 H), 3.43 - 3.35 (m, 1 H), 3.23 - 3.09

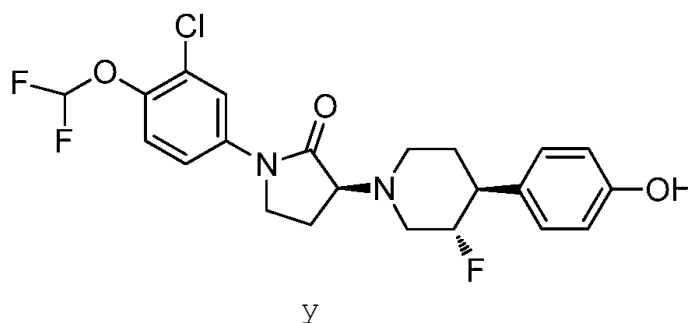
(m, 3 H), 2.95 (d, J= 10.0 Hz, 0 H), 2.76 - 2.63 (m, 2 H), 2.56 (d, J= 4.6 Hz, 0 H), 2.35 - 2.24 (m, 1 H), 2.15 - 2.05 (m, 1 H), 1.98 - 1.86 (m, 1 H), 1.78 - 1.56 (m, 2 H).

5

Ejemplo 62

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

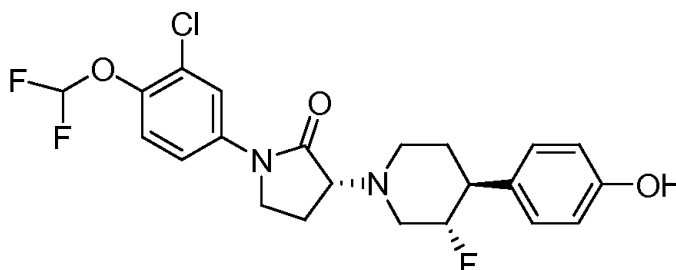
10



Ejemplo 63

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

15



20

Una mezcla diastereomérica de 1-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general A) se separó por SFC (método 101) para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 62 y 63. Datos para el Ejemplo 62: SFC (Método 106) RT = 3.78

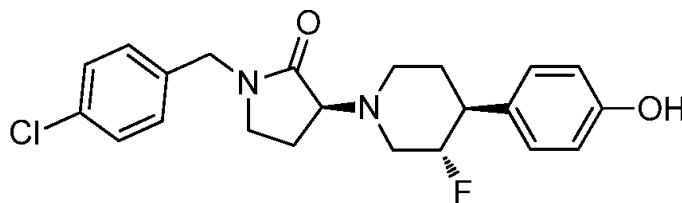
25

min. LC/MS (Método O): RT = 2.177 min, (M+H)⁺ = 455.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.28 - 1.35 (m, 3 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 2.19 - 2.28 (m, 1 H) 2.32 - 2.43 (m, 2 H) 2.49 - 2.63 (m, 2 H) 2.73 (td, J=10.04, 4.52 Hz, 1 H) 2.98 - 3.12 (m, 2 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.76 - 3.91 (m, 3 H) 4.69 (dt, J=10.04, 5.02 Hz, 1 H) 6.64 - 6.90 (m, 3 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 7.35 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=9.04, 3.01 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=2.51 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 63: SFC (Método 106) RT = 5,03 min. LC/MS (Método O): RT = 2.189 min, (M+H)⁺ = 455.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.25 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.22 -2.39 (m, 3 H) 2.45 - 2.63 (m, 3 H) 2.81 - 2.95 (m, 4 H) 3.44 - 3.54 (m, 2 H) 3.78 -3.92 (m, 3 H) 4.69 - 4.77 (m, 2 H) 6.76 (d, J=9.04 Hz, 3 H) 7.13 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 1 H) 8.01 (d, J=2.51 Hz, 1 H).

Ejemplo 64

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

20



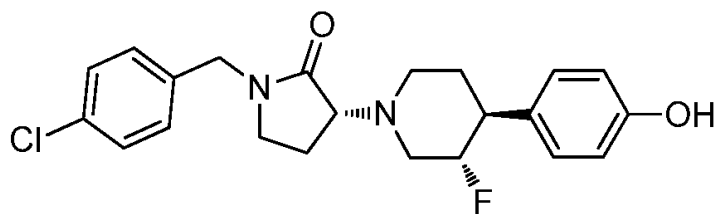
y

Ejemplo 65

25

(R)-1-(4-Clorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-

hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



5

Una mezcla diastereomérica de 1-(4-Clorobencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general A) se separó por SFC (método 104) para obtener los compuestos del título

10 del Ejemplo 64 y 65. Datos para el Ejemplo 64: SFC (Método 106) RT = 4.24 min. LC/MS (Método O): RT = 2.10 min, (M+H)⁺ = 403.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.42 - 7.35 (m, 2 H), 7.32 - 7.25 (m, 2 H), 7.15 - 7.08 (m, 2 H), 6.79 - 6.72 (m, 2 H), 4.59 - 4.38 (m, 3 H), 3.74 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.30 - 3.23

15 (m, 2 H), 3.18 - 3.10 (m, 1 H), 3.02 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.67 (dt, J = 4.8, 9.9 Hz, 1 H), 2.57 (dd, J = 6.5, 10.5 Hz, 1 H), 2.49 - 2.41 (m, 1 H), 2.26 - 2.03 (m, 2 H), 1.88 - 1.80 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 65: SFC (Método 106) RT = 7.88 min. LC/MS (Método O): RT = 2.10 min, (M+H)⁺ = 403.2; RMN-¹H

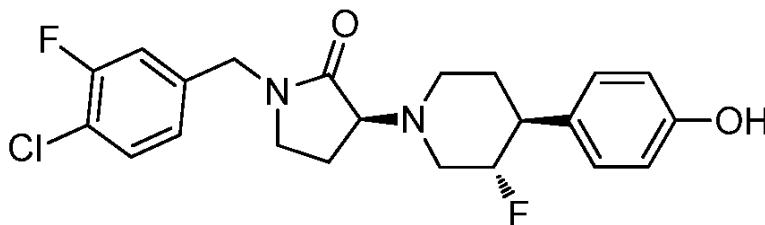
20 (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.41 - 7.35 (m, 2 H), 7.32 - 7.25 (m, 2 H), 7.14 - 7.08 (m, 2 H), 6.79 - 6.73 (m, 2 H), 4.58 - 4.40 (m, 3 H), 3.72 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.46 - 3.40 (m, 1 H), 3.30 - 3.24 (m, 2 H), 2.80 - 2.75 (m, 1 H), 2.74 - 2.52 (m, 2 H), 2.44 (dt, J = 4.5, 10.0 Hz, 1 H), 2.27 - 2.05 (m, 2

25 H), 1.88 - 1.77 (m, 2 H).

Ejemplo 66

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

5

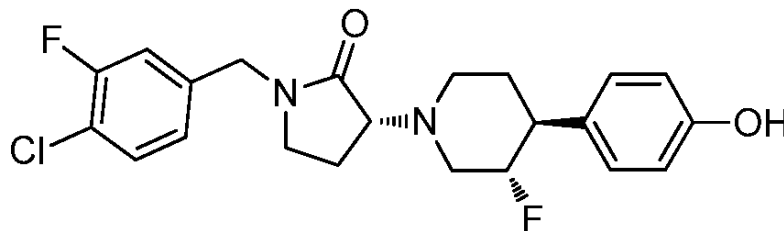


y

Ejemplo 67

10

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



15

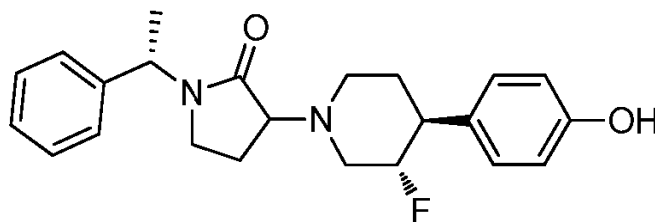
Una mezcla diastereomérica de 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general A) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 66 y 67. Datos para el Ejemplo 66: SFC (Método 105) RT = 6.59 min. LC/MS (Método O): RT = 2.122 min, (M+H)+ = 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.77 - 1.88 (m, 2 H) 2.04 - 2.16 (m, 1 H) 2.18 - 2.26 (m, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 2 H) 2.67 - 2.79 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m,

25

2 H) 3.60 - 3.64 (m, 1 H) 3.70 - 3.75 (m, 1 H) 4.43 -
 4.53 (m, 2 H) 4.57 - 4.60 (m, 2 H) 6.74 - 6.80 (m, 2 H)
 7.03 - 7.15 (m, 3 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.45 - 7.52 (m,
 1 H). Datos para el Ejemplo 67: SFC (Método 105) RT =
 5 3.51 min. LC/MS (Método O): RT = 2.124 min, (M+H)⁺ =
 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.84 (d, J=4.02
 Hz, 2 H) 2.10 (dd, J=13.05, 8.53 Hz, 1 H) 2.22 (dd,
 J=12.55, 3.51 Hz, 1 H) 2.42 - 2.50 (m, 1 H) 2.68 (td,
 J=9.79, 4.52 Hz, 1 H) 3.04 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.13 -
 10 3.19 (m, 1 H) 3.38 (br. s., 1 H) 3.75 (t, J=8.53 Hz, 1 H)
 4.45 - 4.53 (m, 2 H) 4.58 (s, 1 H) 6.74 - 6.81 (m, 2 H)
 7.12 (d, J=8.53 Hz, 3 H) 7.20 (dd, J=10.04, 2.01 Hz, 1 H)
 7.44 - 7.53 (m, 1 H).

Ejemplo 68

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



20

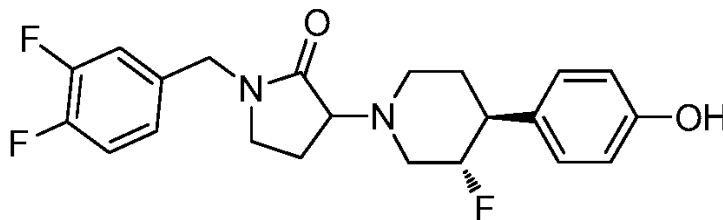
El compuesto del título del Ejemplo 68 se preparó usando
 el procedimiento general A. Sólo un diastereómero se aisló
 después de la purificación. Datos para el Ejemplo 68: LC/MS
 RT = 1.60 min, (M+H)⁺ = 383.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ =
 25 9.20 (s, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 7.31 - 7.25 (m, 3 H),

7.09 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 6.72 - 6.68 (m, 2 H), 5.29 (q, J= 7.4 Hz, 1 H), 4.66 - 4.46 (m, 1 H), 3.50 (t, J= 8.5 Hz, 1 H), 3.44 - 3.35 (m, 2 H), 2.84 - 2.62 (m, 3 H), 2.35 - 2.23 (m, 1 H), 2.06 (dd, J= 4.3, 8.3 Hz, 1 H), 1.91 (dd, J= 8.3, 12.3 Hz, 1 H), 1.76 - 1.68 (m, 1 H), 1.59 (dd, J= 4.3, 12.8 Hz, 1 H), 1.48 (d, J= 7.0 Hz, 2 H).

Ejemplo 69

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

10

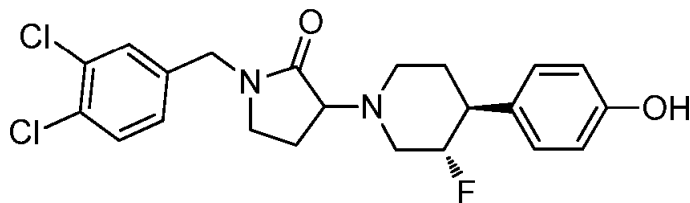


El compuesto del título de ejemplo 69 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 69: LC/MS RT = 1.568 min, (M+H)⁺ = 405.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.20 (s, 1 H), 7.47 - 7.38 (m, 1 H), 7.32 - 7.25 (m, 1 H), 7.09 (d, J= 8.0 Hz, 3 H), 6.73 - 6.68 (m, 2 H), 4.66 - 4.41 (m, 1 H), 4.37 (d, J= 4.0 Hz, 2 H), 3.63 - 3.54 (m, 1 H), 3.44 - 3.35 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.99 - 2.92 (m, 1 H), 2.76 - 2.65 (m, 2 H), 2.57 - 2.54 (m, 1 H), 2.35 - 2.23 (m, 1 H), 2.08 (s, 1 H), 2.00 - 1.88 (m, 1 H), 1.80 - 1.54 (m, 2 H).

Ejemplo 70

1-(3,4-Diclorobencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-

hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



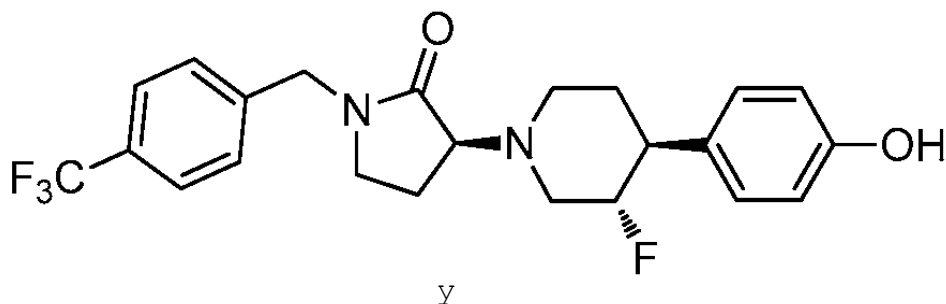
5

El compuesto del título de ejemplo 70 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general A. Datos para el Ejemplo 70: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.20 (s, 1H), 7.63 (dd, J=0.8, 8.4, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (dd, J=1.2, 8, 1H), 7.08 (d, J=8.4, 2H), 6.90 (dd, J=2, 6.4, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

15

Ejemplo 71

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

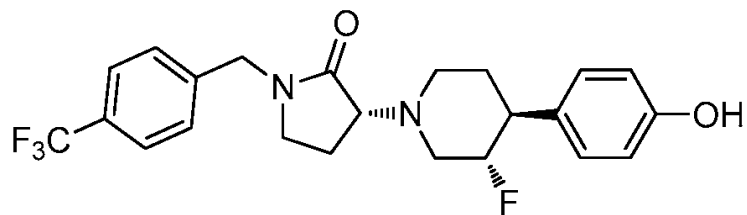


20

Ejemplo 72

(R)-3-((3S,4S)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirroli

25

din-2-ona.

5

Una mezcla diastereomérica de 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general A) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos

10 del título del Ejemplo 71 y 72. Datos para el Ejemplo 71: SFC (Método 105) RT = 2.31 min. LC/MS (Método O): RT = 2.233 min, (M+H)⁺ = 437.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.68 (d, J=8.16 Hz, 2 H) 7.48 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 6.70 - 6.78 (m, 2 H) 4.50 - 4.70 (m, 3 H) 3.76 (t, J=8.88 Hz,

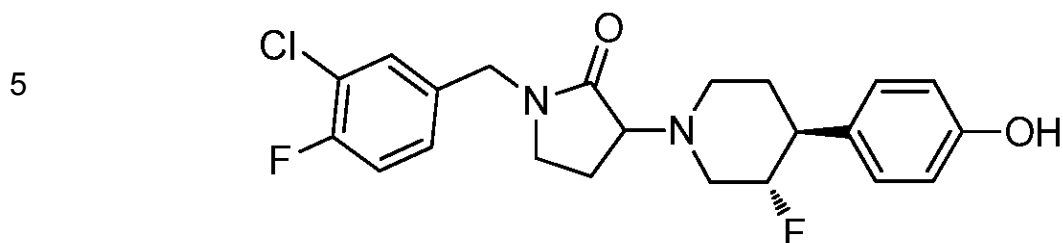
15 1 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 2.99 - 3.07 (m, 1 H) 2.68 (td, J=9.91, 4.77 Hz, 1 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 2.42 - 2.50 (m, 1 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 2.04 - 2.16 (m, 1 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H). Datos para el Ejemplo 72: SFC (Método 105) RT = 3.31 min. LC/MS (Método O): RT = 2.208 min, (M+H)⁺ = 437.2; RMN-¹H (400

20 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.68 (d, J=8.09 Hz, 3 H) 7.48 (d, J=8.03 Hz, 3 H) 7.09 - 7.14 (m, 4 H) 6.71 - 6.79 (m, 2 H) 4.51 - 4.71 (m, 3 H) 3.74 (t, J=8.97 Hz, 1 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 2.74 - 2.83 (m, 0 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 2.51 - 2.62 (m, 1 H) 2.44 (td, J=9.99, 4.80 Hz, 1 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H)

25 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H).

Ejemplo 73

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

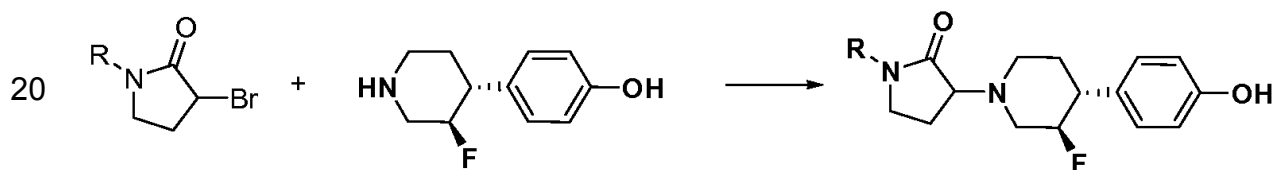


El compuesto del título de ejemplo 73 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general

10 A. Datos para el Ejemplo 73: LC/MS RT = 1.674 min, (M+H)⁺ = 421.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.20 (s, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 2 H), 7.29 - 7.21 (m, 1 H), 7.09 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 6.73 - 6.67 (m, 2 H), 4.38 (d, J= 4.0 Hz, 3 H), 3.64 - 3.53 (m, 1 H), 3.44 - 3.35 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.99 - 2.91 (m, 1 H), 2.76 - 2.63 (m, 2 H), 2.36 - 2.22 (m, 1 H), 2.08 (s, 1 H), 2.00 - 1.85 (m, 1 H), 1.79 - 1.52 (m, 2 H).

15

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



LB

E-2b del Ejemplo 50, Paso G

Ejemplos 74-89

A un vial de microondas con 4-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (23 mg, 0.12 mmol, E-2b del

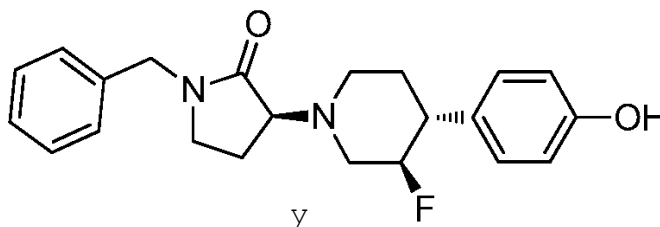
25 Ejemplo 50, Paso G) y el correspondiente bromuro de lactama

(0.21 mmol, compuesto LB) se añadió DMF (1 mL) y trietilamina (0.08 mL, 0.59 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron usando el
 5 método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos son una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, los diastereómeros luego se separaron en los componentes homocirales individuales en las condiciones informadas en
 10 los ejemplos específicos.

Ejemplo 74

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

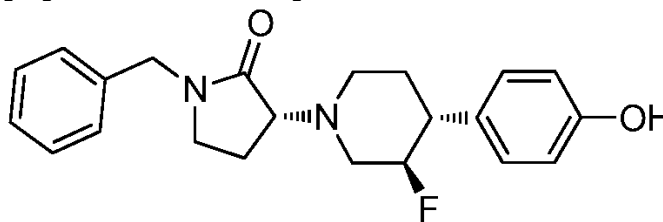
15



Ejemplo 75

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

20

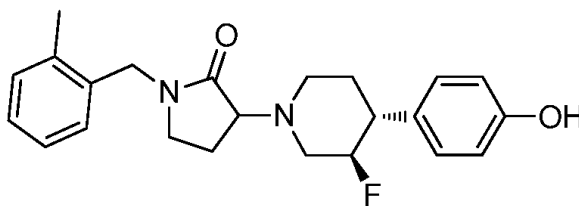


Una mezcla diastereomérica de 1-bencil-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona
 25

(preparada usando el procedimiento general B) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 74 y 75. Datos para el Ejemplo 74: SFC (Método 105) RT = 3.59 min. LC/MS (Método O): RT = 2.099 min, (M+H)⁺ = 369.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.26 - 7.40 (m, 5 H) 7.08 - 7.13 (m, 2 H) 6.71 - 6.79 (m, 2 H) 4.40 - 4.71 (m, 3 H) 3.68 - 3.75 (m, 1 H) 3.38 - 3.45 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.43 (td, J=10.01, 4.83 Hz, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 75: SFC (Método 105) RT = 6.2 min. LC/MS (Método O): RT = 2.091 min, (M+H)⁺ = 369.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.25 - 7.39 (m, 5 H) 7.03 - 7.14 (m, 2 H) 6.70 - 6.84 (m, 2 H) 4.38 - 4.72 (m, 3 H) 3.74 (t, J=8.82 Hz, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 2.94 - 3.05 (m, 2 H) 2.66 (td, J=9.91, 4.77 Hz, 1 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 1 H) 2.14 - 2.25 (m, 1 H) 1.99 - 2.12 (m, 1 H) 1.79 - 1.89 (m, 2 H).

Ejemplo 76

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



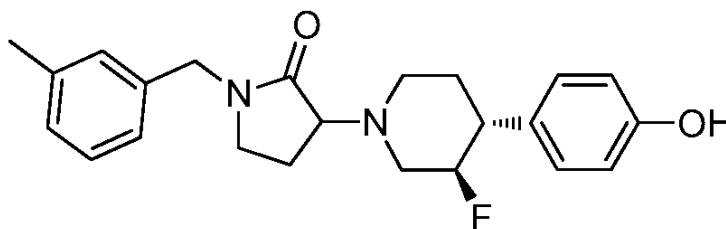
El compuesto del título de ejemplo 76 se preparó

como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 76: LC/MS RT = 1.588 min, (M+H)⁺ = 383.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.78 (m, 2 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.23
 5 - 2.35 (m, 5 H) 2.64 - 2.79 (m, 2 H) 3.04 - 3.18 (m, 3 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 3.60 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 4.27 - 4.34 (m, 1 H) 4.43 - 4.65 (m, 2 H) 6.66 - 6.73 (m, 2 H) 7.06 - 7.22 (m, 6 H) 9.20 (s, 1 H).

Ejemplo 77

10 3-((3*R*,4*R*)-3-Fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

15

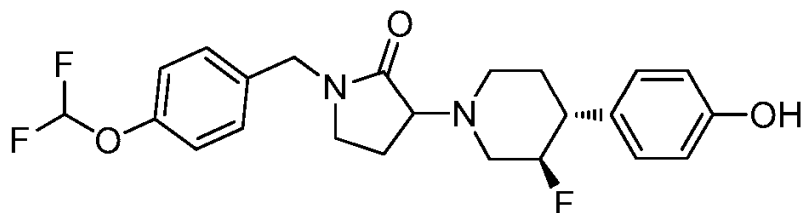


20 El compuesto del título de ejemplo 77 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 77: LC/MS RT = 1.600 min, (M+H)⁺ = 383.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.57 - 1.76 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.29 (s, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 3.09 - 3.21 (m, 2 H) 3.57 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.25 - 4.41 (m, 2 H) 4.44 - 4.69 (m, 1 H) 6.66 - 6.74 (m, 2 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 7.09 (d, J=8.53 Hz, 3 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H)
 25 9.21 (s, 1 H).

Ejemplo 78

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

5



El compuesto del título de ejemplo 78 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general

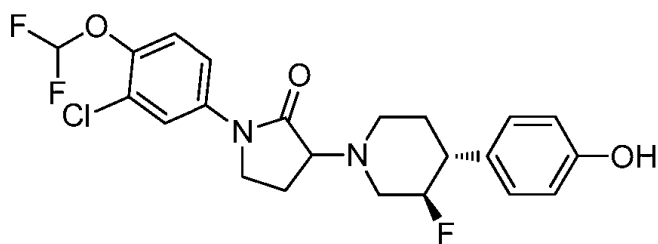
10 B. Datos para el Ejemplo 78: LC/MS RT = 1.565 min, (M+H)⁺ = 435.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 1.75 (m, 2 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.04 - 2.14 (m, 1 H) 2.20 - 2.35 (m, 1 H) 2.63 - 2.78 (m, 1 H) 3.06 - 3.24 (m, 2 H) 3.51 - 3.61 (m, 1 H) 4.37 (d, J=12.55 Hz, 2 H) 4.46 - 4.66 (m, 1 H) 6.70 (d,

15 J=8.53 Hz, 1 H) 6.99 - 7.11 (m, 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H).}

Ejemplo 79

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

20



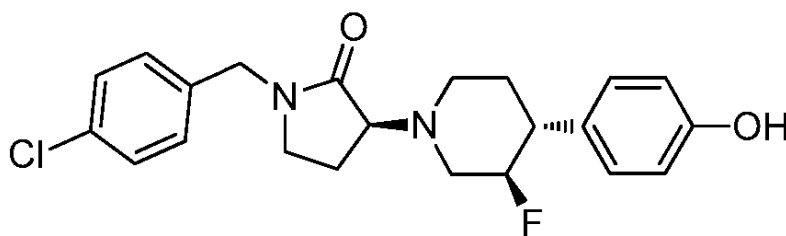
El compuesto del título del ejemplo 79 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general

25

B. Datos para el Ejemplo 79: LC/MS RT = 1.762 min, (M+H)⁺ = 455.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 - 1.80 (m, 2 H) 2.01 - 2.14 (m, 1 H) 2.20 - 2.27 (m, 1 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.72 - 2.80 (m, 1 H) 3.17 (s, 1 H) 3.69 - 3.84 (m, 3 H) 4.41 - 4.69 (m, 1 H) 6.62 - 6.75 (m, 2 H) 6.98 - 7.27 (m, 4 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.64 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 8.03 (t, J=2.51 Hz, 1 H) 9.13 - 9.30 (m, 1 H).

Ejemplo 80

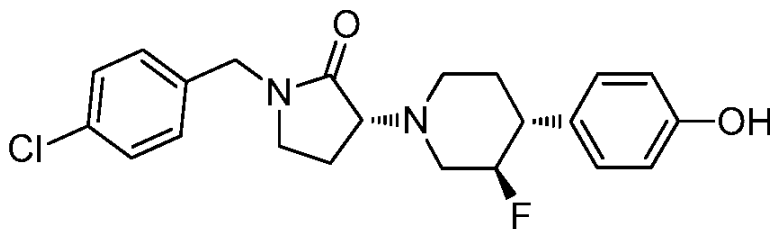
(S)-1-(4-Clorobencil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



y

Ejemplo 81

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

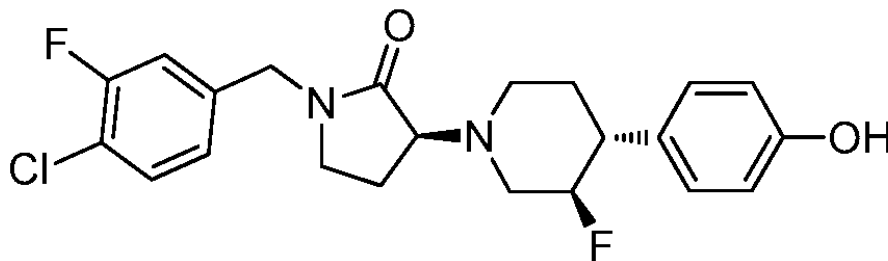


Una mezcla diastereomérica de 1-(4-clorobencil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento

general B) se separó por SFC (método 105) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 80 y 81. Datos para el Ejemplo 80: SFC (Método 105) RT = 4.58 min. LC/MS (Método O): RT = 2.216 min, (M+H)⁺ = 403.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.76 - 1.89 (m, 2 H) 2.06 - 2.27 (m, 3 H) 2.40 - 2.55 (m, 2 H) 2.65 - 2.70 (m, 1 H) 2.77 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.39 - 3.46 (m, 2 H) 3.62 (s, 1 H) 3.72 (t, J=8.78 Hz, 2 H) 4.36 - 4.60 (m, 4 H) 6.74 - 6.78 (m, 2 H) 7.11 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 81: SFC (Método 105) RT = 9.5 min. LC/MS (Método O): RT = 2.233 min, (M+H)⁺ = 403.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.84 (d, J=3.51 Hz, 2 H) 2.45 (dd, J=14.81, 11.29 Hz, 1 H) 2.68 (dd, J=10.04, 4.52 Hz, 1 H) 2.97 - 3.06 (m, 2 H) 3.10 - 3.16 (m, 2 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.62 (s, 1 H) 4.49 (d, J=19.58 Hz, 3 H) 4.66 (dd, J=10.04, 5.02 Hz, 2 H) 6.72 - 6.79 (m, 2 H) 7.12 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 2 H).

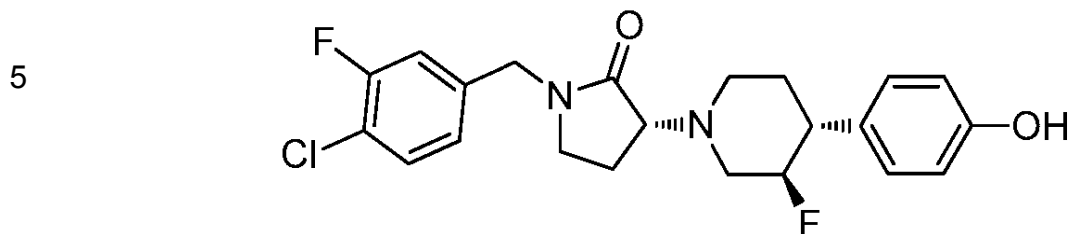
Ejemplo 82

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



Ejemplo 83

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



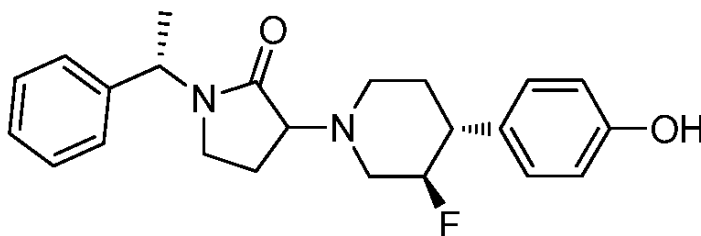
Una mezcla diastereomérica de 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general B) se separó por SFC (método 106) para obtener los compuestos del título del Ejemplo 82 y 83. Datos para el Ejemplo 82: SFC (Método 106) RT = 3.9 min. LC/MS (Método O): RT = 2.081 min, (M+H)⁺ = 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 6.72 - 6.81 (m, 2 H) 4.42 - 4.71 (m, 4 H) 3.69 - 3.75 (m, 1 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 1 H) 2.74 - 2.80 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 2.39 - 2.48 (m, 1 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 2.04 - 2.16 (m, 1 H) 1.77 - 1.87 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 83: SFC (Método 106) RT = 7.05 min. LC/MS (Método O): RT = 2.210 min, (M+H)⁺ = 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 6.73 - 6.78 (m, 2 H)

4.43 - 4.70 (m, 3 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.25 - 3.31
 (m, 1 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 2.98 - 3.08 (m, 1 H) 2.62
 - 2.71 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.39 - 2.49 (m, 1
 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 1.79 -
 5 1.90 (m, 2 H).

Ejemplo 84

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

10



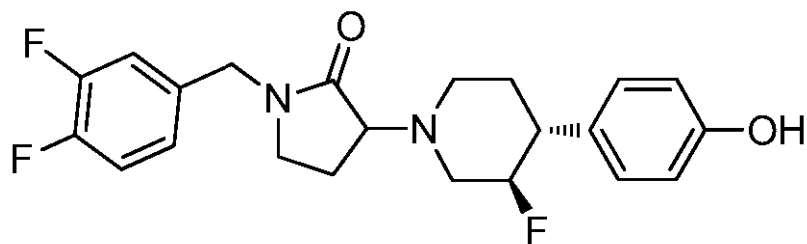
15

El compuesto del título de ejemplo 84 se preparó
 como una mezcla de diastereómeros usando el
 procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 84:
 LC/MS RT = 1.574 min, (M+H)⁺ = 383.0; RMN-¹H (400 MHz,
 DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 (d, J=7.53 Hz, 3 H) 1.84 - 1.94
 (m, 1 H) 2.00 - 2.13 (m, 1 H) 2.23 - 2.31 (m, 1 H) 2.66
 - 2.75 (m, 1 H) 2.81 (dt, J=9.66, 7.72 Hz, 1 H) 2.95
 20 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 3.12 - 3.19 (m, 1 H) 3.51 (t,
 J=8.53 Hz, 1 H) 4.42 - 4.62 (m, 1 H) 5.26 - 5.32 (m, 1
 H) 6.67 - 6.74 (m, 2 H) 7.07 - 7.11 (m, 2 H) 7.25 -
 7.31 (m, 3 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 9.20 (s, 1 H).

Ejemplo 85

25 *1-(3,4-Difluorobencil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-*

piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



5

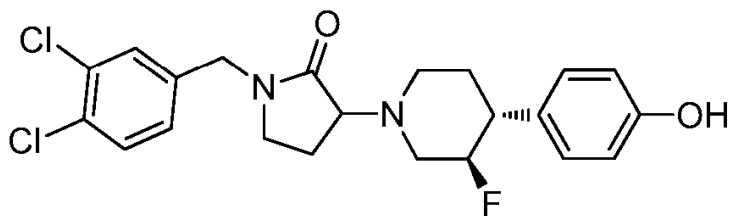
El compuesto del título de ejemplo 85 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 85: LC/MS RT = 1.540 min, (M+H)⁺ = 405.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.51 - 1.78 (m, 2 H) 1.86 - 2.01 (m, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 3 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 4.37 (d, J=4.02 Hz, 2 H) 4.43 - 4.69 (m, 1 H) 6.70 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.53 Hz, 3 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 9.20 (s, 1 H).

10

15

Ejemplo 86

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



20

El compuesto del título de ejemplo 86 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 86: LC/MS RT = 1.768 min, (M+H)⁺ = 437.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.51 - 1.76 (m, 2 H)

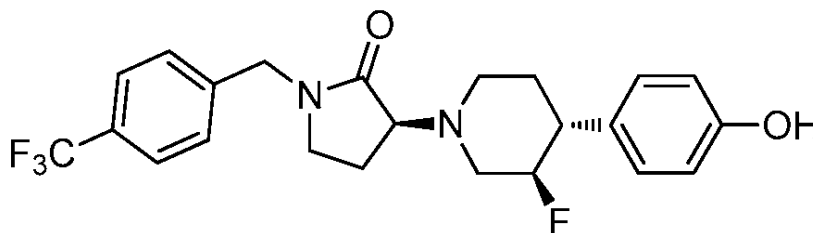
25

1.85 - 2.00 (m, 1 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.21 - 2.34 (m, 1 H) 2.66 - 2.75 (m, 2 H) 3.07 - 3.25 (m, 3 H) 3.37 (s, 1 H) 3.59 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 4.39 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 4.43 (s, 1 H) 6.67 - 6.74 (m, 2 H) 7.09 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.20 - 7.28
 5 (m, 1 H) 7.50 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.03, 1.00 Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H).

Ejemplo 87

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

10



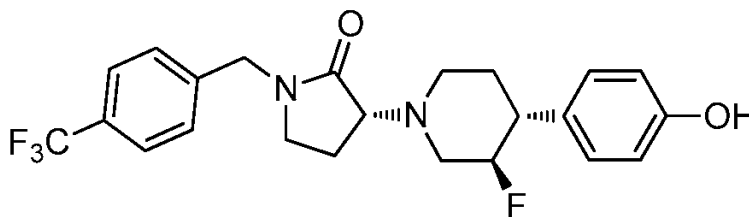
y

15

Ejemplo 88

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

20

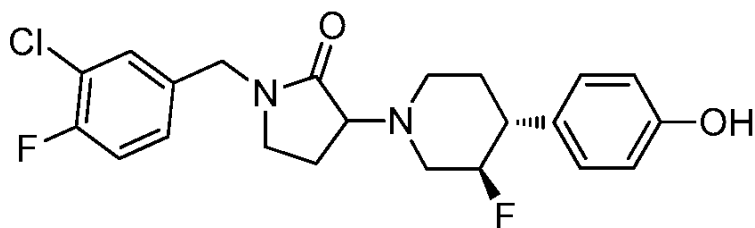


25 Una mezcla diastereomérica de 3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona (preparada usando el procedimiento general B) se separó por SFC (método 106) para obtener los compuestos

del título del Ejemplo 87 y 88. Datos para el Ejemplo 87: SFC (Método 106) RT = 2.09 min. LC/MS (Método O): RT = 2.14 min, (M+H)⁺ = 437.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.69 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.15 - 7.09 (m, 2 H), 6.80 - 6.72 (m, 2 H), 4.71 - 4.51 (m, 3 H), 3.74 (t, J= 9.0 Hz, 1 H), 3.48 - 3.41 (m, 1 H), 3.30 - 3.25 (m, 2 H), 2.83 - 2.75 (m, 1 H), 2.73 - 2.65 (m, 1 H), 2.62 - 2.52 (m, 1 H), 2.45 (dt, J = 4.5, 10.0 Hz, 1 H), 2.28 - 2.07 (m, 2 H), 1.88 - 1.77 (m, 2 H). Datos para el Ejemplo 88: SFC (Método 106) RT = 3.19 min. LC/MS (Método O): RT = 2.13 min, (M+H)⁺ = 437.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.72 - 7.66 (m, 2 H), 7.53 - 7.45 (m, 2 H), 7.16 - 7.08 (m, 2 H), 6.80 - 6.72 (m, 2 H), 4.69 - 4.49 (m, 3 H), 3.81 - 3.72 (m, 1 H), 3.32 - 3.26 (m, 2 H), 3.19 - 3.11 (m, 1 H), 3.09 - 3.00 (m, 1 H), 2.74 - 2.65 (m, 1 H), 2.62 - 2.53 (m, 1 H), 2.51 - 2.42 (m, 1 H), 2.28 - 2.18 (m, 1 H), 2.16 - 2.04 (m, 1 H), 1.90 - 1.79 (m, 2 H).

Ejemplo 89

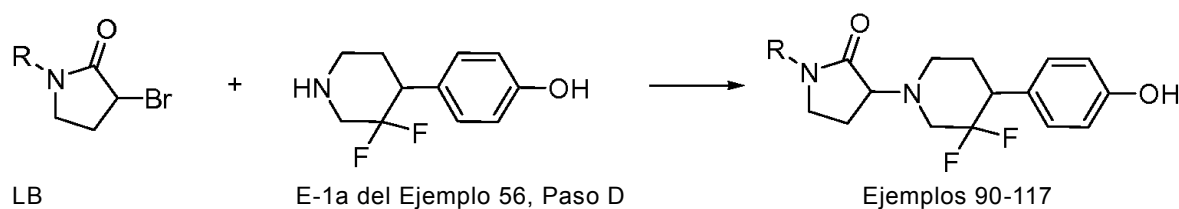
1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título del ejemplo 89 se preparó como

una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general B. Datos para el Ejemplo 89: LC/MS RT = 1.645 min, (M+H)⁺ = 421.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.49 - 1.79 (m, 2 H) 1.86 - 1.99 (m, 2 H) 2.08 (s, 2 H) 2.21 - 2.35 (m, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 3.16 (s, 4 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 4.38 (d, J=4.02 Hz, 2 H) 4.44 - 4.68 (m, 1 H) 6.70 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.40 (s, 2 H) 9.20 (s, 1 H).

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

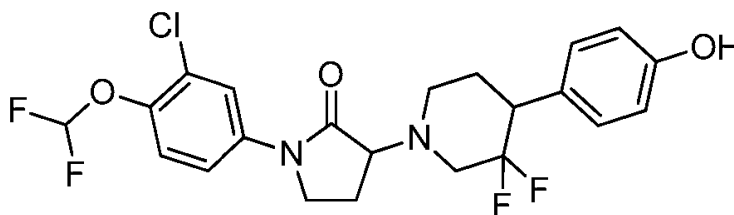


A un vial de microondas con 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol HCl (30 mg, 0.14 mmol, E-1a del Ejemplo 56, Paso D) y el bromuro de lactama apropiado (0.28 mmol, compuesto LB) se añadió DMF (1 mL) y trietilamina (0.1 mL, 0.7 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron usando el método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos son una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, los diastereómeros luego se separaron en los componentes homoquirales individuales en las

condiciones informadas en los ejemplos específicos. Pero la asignación de la estereoquímica de lactama seguido de la actividad biológica no se determinó rigurosamente de modo químico, por ello, se identifican compuestos individuales por el tiempo de retención en SFC. La configuración absoluta del 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol homoquiral usado no se determinó.

Ejemplo 90

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



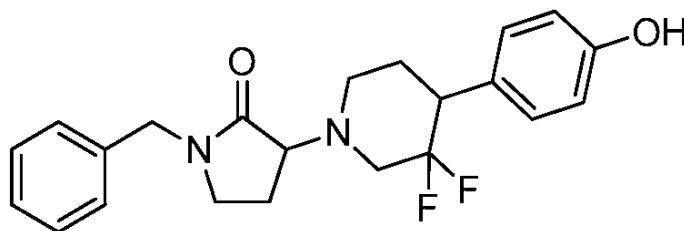
El compuesto del título de ejemplo 90 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 90: LC/MS RT = 1.769 min, (M+H)⁺ = 473.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.31 (s, 1 H), 8.03 (t, J= 3.0 Hz, 1 H), 7.68 - 7.62 (m, 1 H), 7.44 - 7.07 (m, 4 H), 6.72 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 3.80 (d, J= 10.0 Hz, 3 H), 3.17 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.06 - 2.85 (m, 2 H), 2.73 - 2.60 (m, 1 H), 2.48 -2.43 (m, 1 H), 2.35 - 2.22 (m, 1 H), 2.13 - 1.93 (m, 4 H), 1.81 - 1.70 (m, 1 H).

Ejemplo 91 (Pico 1)

1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-

il)pirrolidin-2-ona.

5

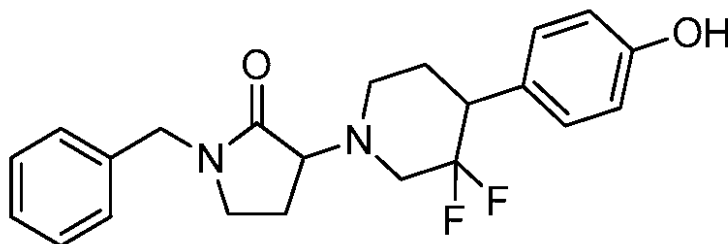


y

Ejemplo 91 (Pico 2)

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

10



1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-

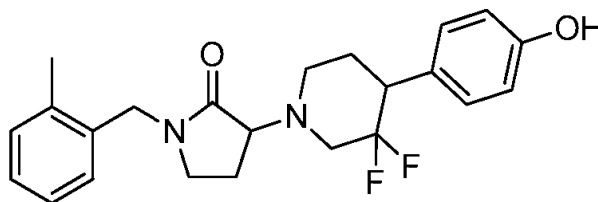
15 il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homoquirales individuales del ejemplo 91 P-1 y P-2 por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y absoluta no se
20 determinaron y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 91, P-1: SFC (Método 105) RT = 5.29 min. LC/MS (Método O): RT = 2.103 min, (M+H)⁺ = 387.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.26 - 7.39 (m, 5 H) 7.15 (d, J=8.35 Hz, 2
25 H) 6.73 - 6.77 (m, 2 H) 4.41 - 4.59 (m, 3 H) 3.69 (t, J=8.85 Hz,

1 H) 3.36 -3.42 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.06 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 2.84 - 3.01 (m, 3 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 1.98 - 2.28 (m, 3 H) 1.82 (ddt, J=13.18, 4.76, 2.38, 2.38 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 91, P-2: SFC (Método 105) RT = 5.18 min. LC/MS (Método 5 O): RT = 2.117 min, (M+H)+ = 387.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol - d₄) δ ppm 7.26 -7.39 (m, 5 H) 7.15 (d, J=8.41 Hz, 2 H) 6.73 - 6.77 (m, 2 H) 4.41 - 4.57 (m, 2 H) 3.72 (t, J=8.82 Hz, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.03 - 3.18 (m, 4 H) 2.86 - 3.00 (m, 1 H) 2.53 (t, J=11.39 Hz, 1 H) 1.99 - 2.30 (m, 3 H) 1.80 - 1.88 10 (m, 1 H).

Ejemplo 92

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

15

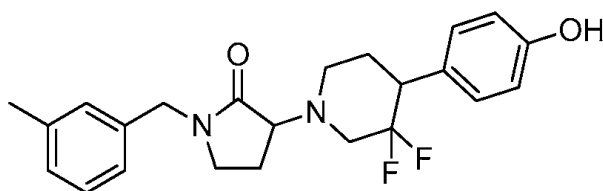


El compuesto del título del ejemplo 92 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general 20 C. Datos para el Ejemplo 92: LC/MS RT = 1.609 min, (M+H)+ = 401.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.30 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.07 (m, 6 H), 6.71 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 4.48 - 4.42 (m, 1 H), 4.35 - 4.28 (m, 1 H), 3.62 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.19 - 3.04 (m, 4 H), 3.02 - 2.78 (m, 2 H), 2.69 - 2.54 (m, 1 H), 2.45 -2.32 (m, 1 H), 2.25 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 2.18 - 25

2.07 (m, 1 H), 1.94 (d, J = 17.1 Hz, 2 H), 1.80 - 1.69 (m, 1 H).

Ejemplo 93

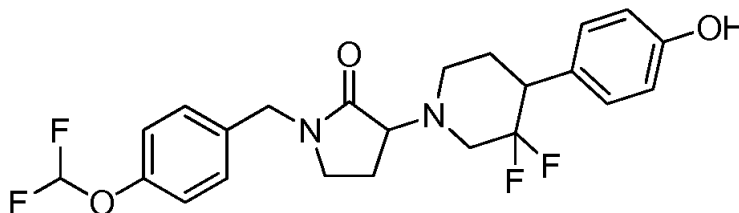
3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo 93 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 93: LC/MS RT = 1.622 min, (M+H)⁺ = 401.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.30 (s, 1 H), 7.27 - 7.20 (m, 1 H), 7.09 (d, J= 8.0 Hz, 3 H), 7.06 - 6.99 (m, 2 H), 6.72 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 4.40 - 4.28 (m, 2 H), 4.11 - 4.05 (m, 1 H), 3.60 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 3.39 - 3.34 (m, 1 H), 3.23 - 2.77 (m, 6 H), 2.69 - 2.54 (m, 1 H), 2.45 - 2.32 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.19 - 2.08 (m, 1 H), 2.04 - 1.85 (m, 2 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H).

Ejemplo 94

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



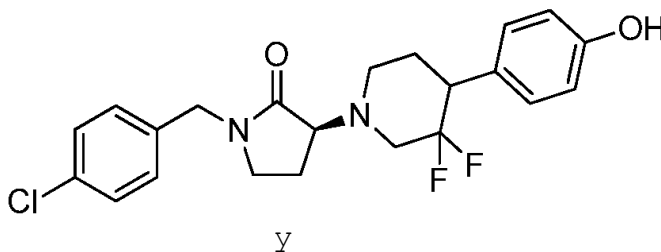
El compuesto del título de ejemplo 94 se preparó como

una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C.

Datos para el Ejemplo 94: LC/MS RT = 1.595 min, (M+H)⁺ = 453.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.30 (d, J= 1.0 Hz, 1 H), 7.42 - 7.02 (m, 8 H), 6.71 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 4.43 - 4.32 (m, 2 H), 3.60 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.40 - 3.33 (m, 1 H), 3.24 - 3.04 (m, 3 H), 3.02 - 2.76 (m, 2 H), 2.69 - 2.54 (m, 1 H), 2.43 - 2.31 (m, 1 H), 2.20 - 2.07 (m, 1 H), 2.03 - 1.85 (m, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H).

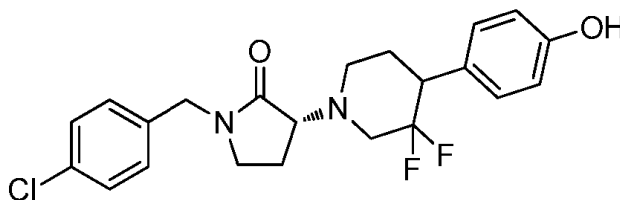
Ejemplo 95 (Pico 1)

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



Ejemplo 95 (Pico 2)

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



1-(4-Clorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general

C. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 95 P-1 y P-2 por SFC (método 105). Las configuraciones estereoquímicas no se

5 para el Ejemplo 95, P-1: SFC (Método 105) RT = 5.29 min.

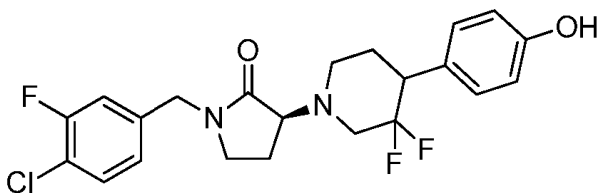
LC/MS (Método O): RT = 2.062 min, (M+H)⁺ = 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.41 - 7.35 (m, 2 H), 7.32 - 7.26 (m, 2 H), 7.15 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 6.79 - 6.73 (m, 2 H), 4.55 - 4.40 (m, 2 H), 3.69 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 3.43 - 3.37 (m, 1 H), 3.31 - 3.24 (m, 2 H), 3.01 - 2.84 (m, 3 H), 2.73 - 2.58 (m, 1 H), 2.28 - 2.01 (m, 3 H), 1.83 (ddd, J= 2.0, 1H). Datos

para el Ejemplo 95, P-2: SFC (Método 105) RT = 8.79 min.

LC/MS (Método O): RT = 2.059 min, (M+H)⁺ = 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.40 - 7.34 (m, 2 H), 7.32 - 7.26 (m, 2 H), 7.15 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 6.78 - 6.73 (m, 2 H), 4.55 - 4.39 (m, 2 H), 3.72 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 3.62 (s, 1 H), 3.30 - 3.24 (m, 2 H), 3.20 - 3.07 (m, 3 H), 2.98 - 2.86 (m, 1 H), 2.53 (s, 1 H), 2.30 - 2.02 (m, 3 H), 1.86 (br. s., 1 H).

Ejemplo 96 (Pico 1)

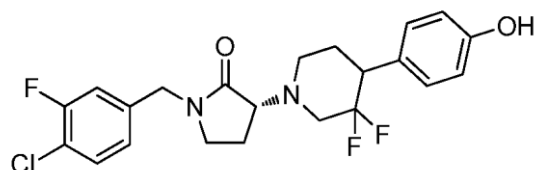
20 (3S)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Ejemplo 96 (Pico 2)

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

5

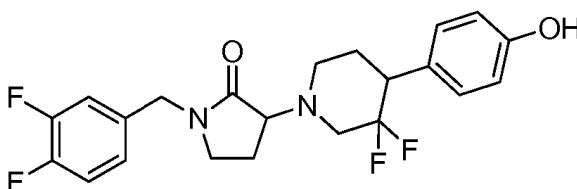


- 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general
- 10 C. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 96 P-1 y P-2 por SFC (método 105). Las configuraciones estereoquímicas no se determinaron y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2. Datos para el Ejemplo 96, P-1: SFC (Método 105) RT = 5.13 min.
- 15 LC/MS (Método O): RT = 2.214 min, (M+H)⁺ = 439.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.47 - 1.51 (m, 1 H) 1.84 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.05 - 2.31 (m, 3 H) 2.54 - 2.66 (m, 1 H) 2.83 - 3.02 (m, 3 H) 3.29 - 3.32 (m, 1 H) 3.39 - 3.56 (m, 2 H) 3.65 - 3.74 (m, 1 H) 4.41 - 4.55 (m, 2 H) 6.71 - 6.78 (m, 2 H)
- 20 7.07 - 7.35 (m, 4 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H). Datos para el Ejemplo 96, P-2: SFC (Método 105) RT = 7.15 min. LC/MS (Método O): RT = 2.211 min, (M+H)⁺ = 439.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.81 -1.92 (m, 1 H) 2.01 - 2.30 (m, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 1 H) 3.03 - 3.11
- 25 (m, 1 H) 3.10 -3.21 (m, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.72 (t,

J=8.78 Hz, 1 H) 4.42 - 4.56 (m, 2 H) 6.72 -6.79 (m, 2 H) 7.09 - 7.23 (m, 4 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H).

Ejemplo 97

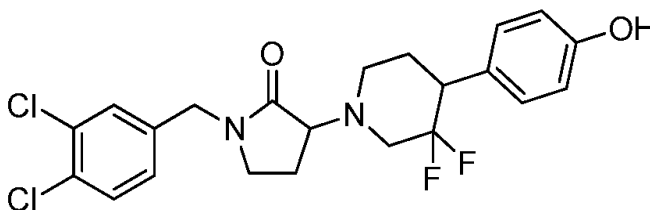
3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título de ejemplo 97 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 97: LC/MS RT = 1.569 min, (M+H)⁺ = 423.0; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.30 (d, J= 1.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.37 (m, 1 H), 7.33 - 7.25 (m, 1 H), 7.09 (d, J= 8.5 Hz, 3 H), 6.71 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.65 - 3.57 (m, 1 H), 3.43 - 3.35 (m, 1 H), 3.27 - 3.04 (m, 4 H), 3.03 - 2.76 (m, 2 H), 2.63 - 2.58 (m, 1 H), 2.44 - 2.32 (m, 1 H), 2.21 - 2.07 (m, 1 H), 2.04 - 1.87 (m, 2 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H).

Ejemplo 98

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



El compuesto del título de ejemplo 98 se preparó como

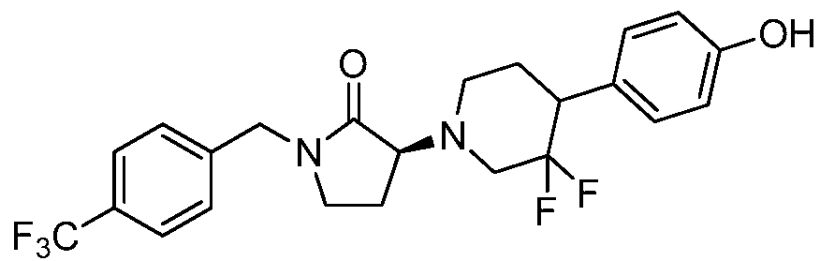
una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 98: LC/MS RT = 1.843 min, (M+H)⁺ = 454.9; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.33 - 9.28 (m, 1 H), 7.62 (dd, J= 1.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.50 (t, J= 1.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 6.71 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.11 - 4.05 (m, 1 H), 3.65 - 3.57 (m, 1 H), 3.17 (d, J= 5.0 Hz, 4 H), 3.03 - 2.76 (m, 2 H), 2.42 - 2.31 (m, 1 H), 2.21 - 2.07 (m, 1 H), 1.90 (s, 2 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H).

10

Ejemplo 99 (Pico 1)

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

15

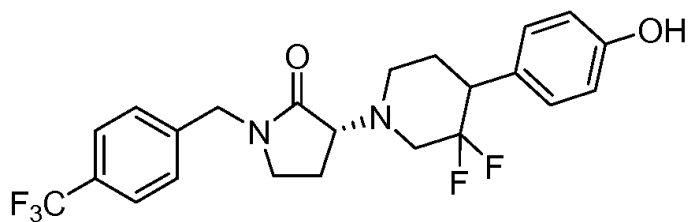


y

Ejemplo 99 (Pico 2)

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

20



25

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-

(4-(trifluorometil)bencil)-pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homoquirales individuales del ejemplo 99 P-1 y

5 P-2 por SFC usando el método 100. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 99, P-1: SFC (Método 105) RT = 2.8 min. LC/MS (Método O):

10 RT = 2.156 min, (M+H)+ = 455.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol - d₄) δ ppm 1.80 - 1.86 (m, 1 H) 2.02 - 2.32 (m, 3 H) 2.61 - 2.74 (m, 1 H) 2.84 - 3.06 (m, 3 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 3.71 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.50 - 4.64 (m, 2 H) 6.71 - 6.79 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.53 Hz, 2 H)

15 7.49 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=8.53 Hz, 2 H). Datos para el Ejemplo 99, P-2: SFC (Método 105) RT = 3.36 min. LC/MS (Método O): RT = 2.152 min, (M+H)+ = 455.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.27 -1.37 (m, 1 H) 2.02 - 2.30 (m, 3 H) 2.54 (t, J=11.04 Hz, 1 H) 3.07 - 3.20 (m, 4

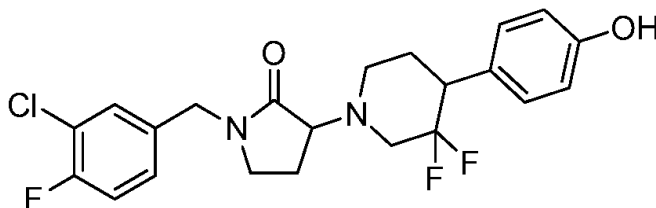
20 H) 3.24 - 3.30 (m, 2 H) 3.35 - 3.56 (m, 1 H) 3.74 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.55 - 4.60 (m, 2 H) 6.72 - 6.79 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=8.03 Hz, 2 H).

Ejemplo 100

25 1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-

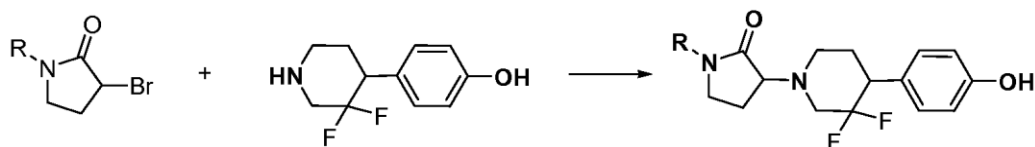
hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

5



El compuesto del título de ejemplo 100 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general C. Datos para el Ejemplo 100: LC/MS RT = 1.726 min, (M+H)⁺ = 439.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.47 - 7.42 (m, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 7.18 - 7.12 (m, 2 H), 6.79 - 6.72 (m, 2 H), 4.52 - 4.41 (m, 2 H), 3.75 - 3.66 (m, 1 H), 3.30 - 3.26 (m, 1 H), 3.20 - 3.08 (m, 2 H), 3.01 - 2.83 (m, 2 H), 2.71 - 2.49 (m, 1 H), 2.33 - 2.07 (m, 3 H), 1.89 - 1.79 (m, 1 H).

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



LB

E-2a, Ejemplo 56, Paso B

Ejemplos 101-139

20

A un vial de microondas con 4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenol (25 mg, 0.12 mmol, E-2a, Ejemplo 56, Paso B) y el bromuro de lactama apropiado (0.29 mmol, LB) se añadió DMF (1 mL) y trietilamina (0.08 mL, 0.6 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C usando irradiación de microondas durante 1 h. Los datos de LC/MS se recolectaron

25

usando el método 100. Las muestras se purificaron directamente por HPLC preparativa en las condiciones B. Los productos son una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, los diastereómeros luego se separaron en los componentes homoquirales individuales en las

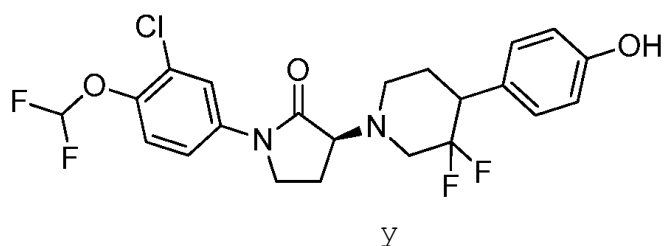
5 condiciones informadas en los ejemplos específicos. La asignación de la estereoquímica de lactama se podría inferir por actividad biológica, pero no se determinó de forma no ambigua. Los compuestos individuales se identifican por el tiempo de retención durante la SFC. La configuración absoluta del 4-(3,3-

10 difluoropiperidin-4-il)fenol homoquiral usado no se determinó.

Ejemplo 101 (Pico 1)

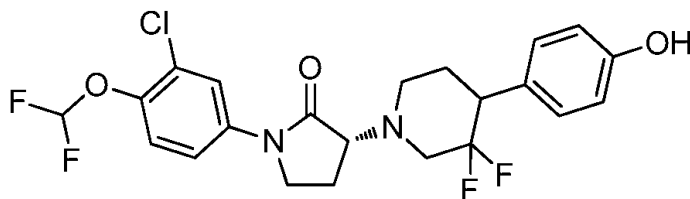
(3S)-1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.

15



Ejemplo 101 (Pico 2)

20 *(3R)-1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.*



25

1-(3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-3-(3,3-difluoro-

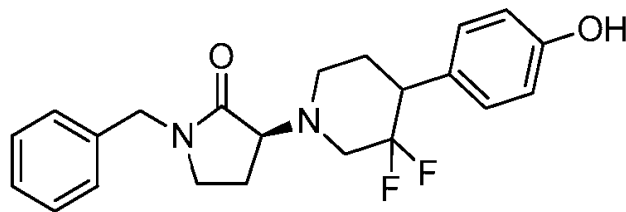
4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general D. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homoquirales individuales del ejemplo 101 P-1 y P-2 por SFC usando el método 106. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron de forma no ambigua y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 101, P-1: SFC (Método 106) RT = 2.79 min; LC/MS (Método O): RT = 2.208 min, (M+H)+ = 473.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.89 (br. s., 1 H) 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.35 -2.47 (m, 2 H) 2.58 - 2.66 (m, 2 H) 3.09 - 3.29 (m, 4 H) 3.74 - 3.92 (m, 3 H) 6.65 - 7.04 (m, 3 H) 7.16 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 8.00 (d, J=2.51 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 101, P-2: SFC (Método 106) RT = 3.36 min; LC/MS (Método O): RT = 2.210 min, (M+H)+ = 473.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.85 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.12 - 2.27 (m, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, 1 H) 2.68 - 2.82 (m, 2 H) 2.87 - 3.10 (m, 4 H) 3.48 - 3.53 (m, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 3 H) 6.61 - 6.91 (m, 3 H) 7.16 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=3.01 Hz, 1 H).

Ejemplo 102 (Pico 1)

(3S)-1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-

il)pirrolidin-2-ona.

5

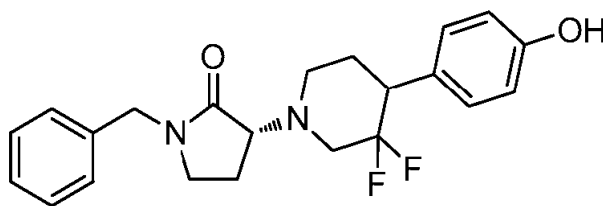


y

Ejemplo 102 (Pico 2)

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

10



1-Bencil-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general D. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homoquirales individuales del ejemplo 102 P-1 y P-2 por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y absoluta de no se determinaron de forma no ambigua y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 102, P-1: SFC (Método 105) RT = 2.62 min; LC/MS (Método O): RT = 2.106 min, (M+H)⁺ = 387.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.41 - 7.26 (m, 5 H), 7.15 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 6.79 - 6.72 (m, 2 H), 4.58 -

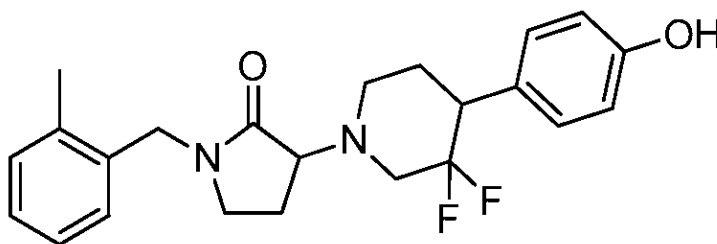
4.41 (m, 2 H), 3.72 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 3.30 - 3.23 (m, 2 H),
 3.19 - 3.08 (m, 3 H), 3.00 - 2.86 (m, 1 H), 2.54 (t, J= 11.5
 Hz, 1 H), 2.30 - 2.01 (m, 3 H), 1.85 (tdd, J= 2.4, 4.6, 13.1
 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 102, P-2: LC/MS RT = 1.633 min;
 5 (M+H)⁺ = 401.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.33 - 9.28 (m, 1 H),
 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 6 H), 6.75 - 6.67 (m, 2 H), 4.50 - 4.41
 (m, 1 H), 4.35 - 4.25 (m, 1 H), 3.69 - 3.53 (m, 1 H), 3.22 -
 3.02 (m, 3 H), 2.94 - 2.80 (m, 1 H), 2.46 - 2.32 (m, 1 H),
 2.25 (s, 4 H), 2.17 - 2.06 (m, 1 H), 1.99 - 1.65 (m, 3 H).

10

Ejemplo 103

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

15



20

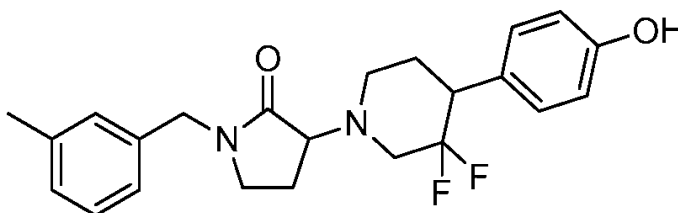
25

El compuesto del título de ejemplo 100 se preparó como
 una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general
 D. Datos para el Ejemplo 103: LC/MS RT = 1.633 min; (M+H)⁺ =
 401.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.33 - 9.28 (m, 1 H), 7.19
 (d, J = 1.5 Hz, 6 H), 6.75 - 6.67 (m, 2 H), 4.50 - 4.41 (m, 1
 H), 4.35 - 4.25 (m, 1 H), 3.69 - 3.53 (m, 1 H), 3.22 - 3.02
 (m, 3 H), 2.94 - 2.80 (m, 1 H), 2.46 - 2.32 (m, 1 H), 2.25
 (s, 4 H), 2.17 - 2.06 (m, 1 H), 1.99 - 1.65 (m, 3 H).

Ejemplo 104

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

5



El compuesto del título de ejemplo 104 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general D.

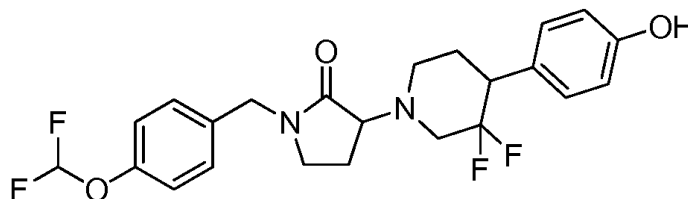
10 Datos para el Ejemplo 104: LC/MS RT = 1.647 min; (M+H)⁺ = 401.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.31 (s, 1 H), 7.27 - 7.19 (m, 1 H), 7.12 - 6.99 (m, 5 H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.42 - 4.24 (m, 2 H), 3.60 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.22 - 3.03 (m, 3 H), 2.92 - 2.56 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.13 (br. s., 1 H), 1.93 (br. s., 2 H), 1.79 - 1.68 (m, 1 H).

15

Ejemplo 105

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

20



El compuesto del título de ejemplo 105 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general

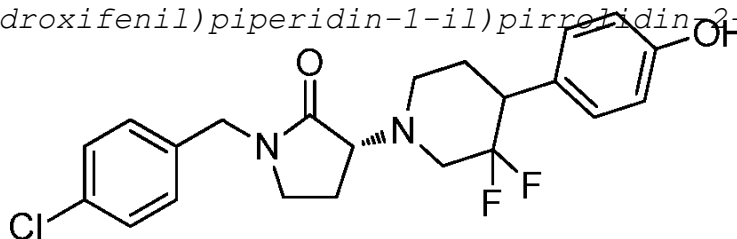
25 D. Datos para el Ejemplo 105: LC/MS RT = 1.622 min; (M+H)⁺ =

453.0 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.31 (s, 1 H), 7.47 - 7.24 (m, . H), 7.22 - 7.00 (m, 6 H), 6.72 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 4.44 - 4.31 (m, 2 H), 3.60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.23 - 3.05 (m, 4 H), 3.00 - 2.77 (m, 2 H), 2.44 - 2.31 (m, 1 H), 2.17 - 5 2.06 (m, 1 H), 1.94 (d, J= 17.1 Hz, 2 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H).

Ejemplo 106 (Pico 1)

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

10



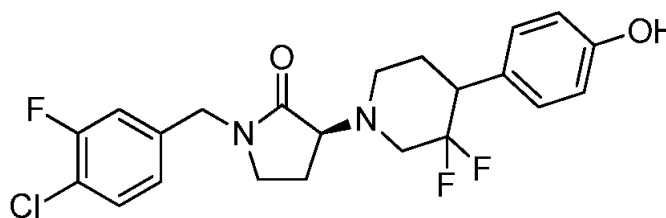
y

15

Ejemplo 106 (Pico 2)

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

20



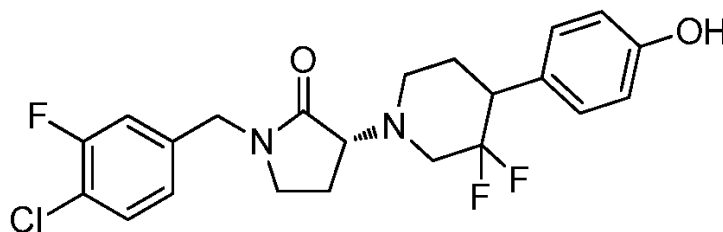
25 mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales

individuales del ejemplo 106 P-1 y P-2 por SFC usando el método 106. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 106, P-1:

- 5 SFC (Método 106) RT = 3.14 min; LC/MS (Método O): RT = 2.127 min, (M+H)⁺ = 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 6.73 - 6.78 (m, 2 H) 4.40 - 4.54 (m, 2 H) 3.69 - 3.75 (m, 1 H) 3.61 - 3.62 (m, 0 H) 3.45 - 3.50 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 3.09 - 3.20 (m, 3 H) 2.86
10 - 3.05 (m, 1 H) 2.49 - 2.58 (m, 1 H) 2.00 - 2.31 (m, 3 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H). Datos para el Ejemplo 106, P-2: SFC (Método 106) RT = 4.29 min; LC/MS (Método O): RT = 2.128 min, (M+H)⁺ = 421.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 6.73 - 6.78 (m, 2 H) 4.48 (q, J=14.87
15 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=8.85 Hz, 1 H) 3.62 (s, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 3.06 (q, J=7.26 Hz, 1 H) 2.84 - 3.01 (m, 2 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 1.98 - 2.31 (m, 3 H) 1.79 - 1.89 (m, 1 H).

Ejemplo 107 (Pico 1)

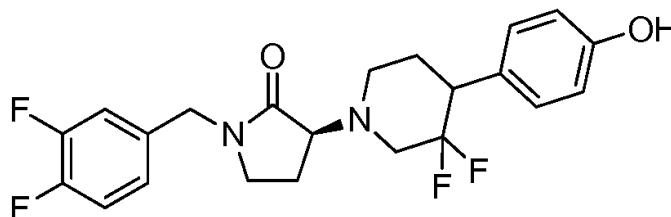
- 20 (3S)-1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



Ejemplo 107 (Pico 2)

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

5



1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general D. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homocirales individuales del ejemplo 107 P-1 y P-2 por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 107, P-1: SFC (Método 105) RT = 2.85 min; LC/MS (Método O): RT = 2.093 min, (M+H)⁺ = 439.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.85 (ddt, J=13.18, 4.64, 2.38, 2.38 Hz, 1 H) 2.03 - 2.31 (m, 3 H) 2.53 (t, J=11.29 Hz, 1 H) 3.05 - 3.12 (m, 1 H) 3.13 - 3.18 (m, 2 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 3.72 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 2 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 4 H) 7.48 (t, J=8.03 Hz, 1 H). Datos para el Ejemplo 107, P-2: SFC (Método 105) RT = 3.99 min; LC/MS (Método Q): RT = 1.648 min, (M+H)⁺ = 439.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ ppm 1.85 (ddt, J=13.18, 4.64, 2.38, 2.38

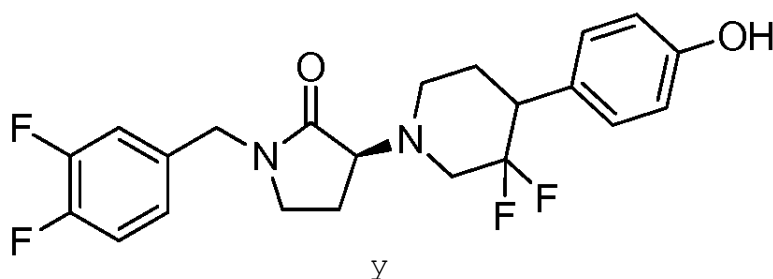
Hz, 1 H) 2.03 - 2.31 (m, 3 H) 2.53 (t, J=11.29 Hz, 1H) 3.05 - 3.12 (m, 1 H) 3.13 - 3.18 (m, 2 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 3.72 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 2 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 4 H) 7.48 (t, J=8.03 Hz, 1 H).

5

Ejemplo 108 (Pico 1)

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

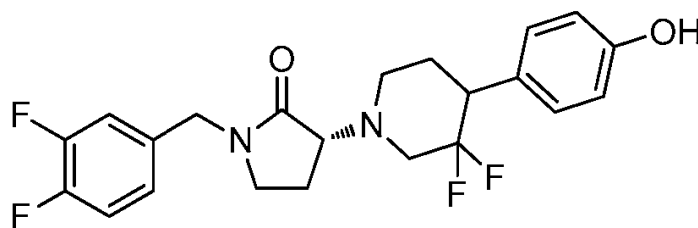
10



Ejemplo 108 (Pico 2)

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

15



20

3-(3,3-Difluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-ona se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general D. La mezcla de diastereómeros se separó en los compuestos homoquirales individuales del ejemplo 108 P-1 y P-2 por SFC usando el método 105. Las configuraciones relativa y

25

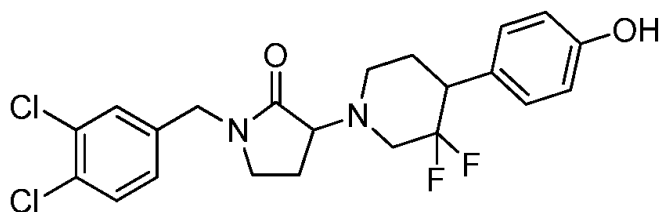
absoluta no se determinaron y se denominan arbitrariamente P-1 y P-2 en base al orden de elución durante la purificación por SFC. Datos para el Ejemplo 108, P-1: SFC (Método 105) RT = 2.27 min; LC/MS (Método O): RT = 2.149 min, (M+H)⁺ = 423.2; 5 RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.32 - 7.19 (m, 2 H), 7.18 - 7.08 (m, 3 H), 6.79 - 6.72 (m, 2 H), 4.60 - 4.40 (m, 2 H), 3.72 (t, J= 9.0 Hz, 1 H), 3.30 - 3.24 (m, 2 H), 3.20 - 3.05 (m, 3 H), 3.00 - 2.85 (m, 1 H), 2.53 (t, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.30 - 2.02 (m, 3 H), 1.85 (tdd, J= 2.4, 4.6, 13.2 Hz, 1 H).

10 Datos para el Ejemplo 108, P-2: SFC (Método 105) RT = 2.85 min; LC/MS (Método O): RT = 2.182 min, (M+H)⁺ = 423.2; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.34 - 7.07 (m, 5 H), 6.76 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 4.53 - 4.39 (m, 2 H), 3.69 (t, J= 9.0 Hz, 1 H), 3.46 - 3.38 (m, 1 H), 3.30 - 3.24 (m, 2 H), 3.02 - 2.83 (m, 3 15 H), 2.73 - 2.59 (m, 1 H), 2.29 - 2.03 (m, 3 H), 1.88 - 1.79 (m, 1 H).

Ejemplo 109

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

20

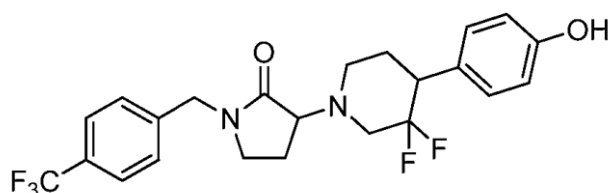


El compuesto del título de ejemplo 109 se preparó como 25 una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general

D. Datos para el Ejemplo 109: LC/MS RT = 1.833 min, (M+H)⁺ = 454.9; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.31 (s, 1 H), 7.62 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.09 (q, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.23 - 3.13 (m, 4 H), 2.94 - 2.83 (m, 1 H), 2.43 - 2.34 (m, 1 H), 2.21 - 2.09 (m, 2 H), 2.01 - 1.70 (m, 3 H).

Ejemplo 110

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

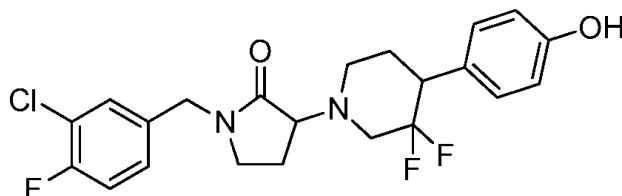


El compuesto del título de ejemplo 110 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general D. Datos para el Ejemplo 110: LC/MS RT = 1.789 min, (M+H)⁺ = 455.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol -d₄) δ = 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.79 - 6.73 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.77 - 3.68 (m, 1 H), 3.46 - 3.40 (m, 1 H), 3.30 - 3.26 (m, 1 H), 3.21 - 3.09 (m, 2 H), 3.02 - 2.86 (m, 2 H), 2.74 - 2.51 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 1.90 - 1.80 (m, 1 H).

Ejemplo 111

1-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-(3,3-difluoro-4-(4-

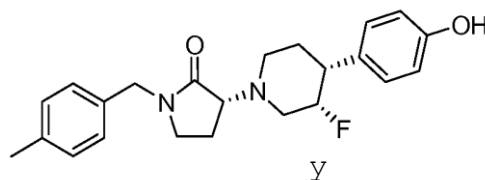
hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona.



5 El compuesto del título de ejemplo 110 se preparó como una mezcla de diastereómeros usando el procedimiento general D. Datos para el Ejemplo 110: LC/MS RT = 1.744 min, (M+H)⁺ = 439.0; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.28 7.24 (m, 2 H), 7.18 - 7.12 (m, 2 H), 6.76 (d, J= 9.0 Hz, 2 H), 4.52 - 4.39 (m, 2 H), 3.70 (q, J= 9.4 Hz, 1 H), 3.45 - 3.37 (m, 1 H), 3.30 - 3.25 (m, 1 H), 3.21 - 3.08 (m, 2 H), 3.01 - 2.85 (m, 2 H), 2.69 (d, J= 10.5 Hz, 1 H), 2.53 (t, J= 11.3 Hz, 1 H), 2.30 -2.03 (m, 3 H), 1.85 (tdd, J= 2.3, 4.8, 13.2 Hz, 1 H).

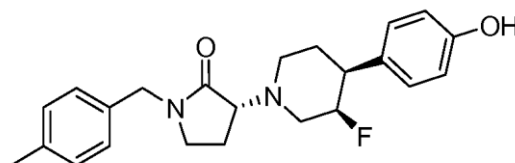
Ejemplo 112 (Pico 1)

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



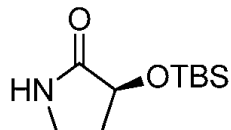
20 Ejemplo 112 (Pico 2)

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



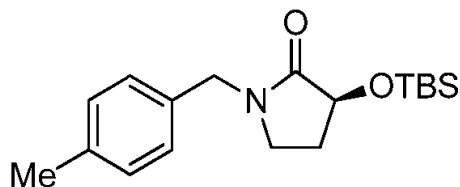
25

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



5 Una solución agitada de comercial (S)-3-hidroxi-
 hidroxipirrolidin-2-ona (5 g, 50 mmol) en DCM (198 ml) se
 trató con DMAP (0.2 g, 1.63 mmol), imidazol (6.73 g, 99 mmol)
 y TBDMS-Cl (8.94 g, 59 mmol). La mezcla de reacción se agitó
 a temperatura ambiente durante 16 h y luego se lavó con una
 10 solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se concentró y
 el producto crudo de reacción se purificó por cromatografía
 en gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en
 éter de petróleo. El producto deseado se aisló en forma de un
 sólido blanco (8.1 g, 76%). LC/MS (M+H)⁺ = 216.2; RMN-¹H (400
 15 MHz, cloroformo-d) δ 6.40 (br. s., 1H), 4.26 (t, J=7.8 Hz,
 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.36 (dtd,
 J=12.7, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 0.91 (s, 9H),
 0.15 (d, J=7.0 Hz, 6H).

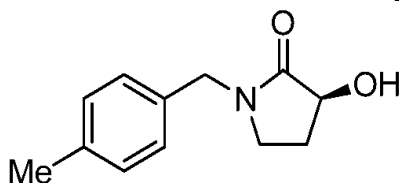
Paso B. (S)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(4-
 20 metilbencil)pirrolidin-2-ona.



(S)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (5 g,
 25 23.22 mmol) se disolvió en THF anhidro (46.4 ml) y la mezcla de

reacción se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Hidruro de sodio (1.393 g, 34.8 mmol) se añadió luego en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min antes de la adición gota a gota de 1-(bromometil)-4-metilbenceno
 5 (5.37 g, 29 mmol) en THF anhidro (46 ml). La reacción se dejó agitar a 0°C durante 5 min, luego el baño de enfriamiento se removió y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó cuidadosamente con agua (100 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100
 10 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron (MgSO₄). La evaporación del solvente al vacío dio el producto crudo (9.6 g, aceite) que luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 20% de acetato de
 15 etilo en hexanos para proporcionar 6.53 g (88%) del producto deseado. LC/MS (condiciones B) RT = 4.320 min, (M+H)⁺ = 320.3; RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.15 (s, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.10 (dt, J=9.7, 7.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (dtd, J=12.6, 7.6, 3.1 Hz, 1H),
 20 1.97 - 1.84 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (d, J=10.3 Hz, 6H).

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



25 HCl (4 M en 1,4-dioxano, 25.5 ml, 102 mmol) se añadió en

una porción a una solución de (S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (6.53 g, 20.4 mmol) en DCM anhidra (20.44 ml) a temperatura ambiente. Se notó una ligera exoterma. La mezcla de reacción

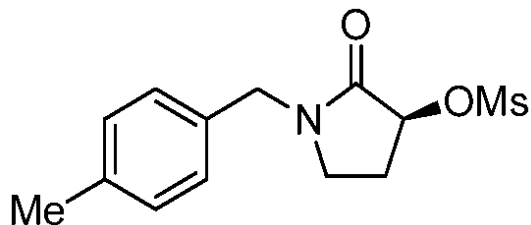
5 se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h y luego se evaporó al vacío. El residuo se usó up en DCM (100 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y salmuera (50 mL) y luego la solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró en un residuo. El producto crudo se

10 purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 40% al 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3.73 g (89%) del producto deseado. LC/MS (condiciones B) RT = 2.338 min, (M+H)⁺ = 206.2; RMN-¹H (400 MHz, cloroformo -d) δ 7.26 - 7.02 (m, 4H),

15 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).

Paso D. Metansulfonato de (S)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo.

20

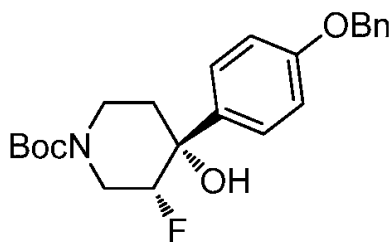


Trietilamina (0.51 ml, 3.6 mmol) se añadió a una

25 solución fría de (S)-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-

ona (0.5 g, 2.4 mmol) en DCM anhidra (12.2 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Cloruro de metansulfonilo (0.2 ml, 2.6 mmol) luego se añadió gota a gota y la reacción se dejó agitar a 0°C durante 15 min antes de neutralizar con una
 5 solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco (0.73 g) que luego se purificó por
 10 cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 0.63 g (91%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

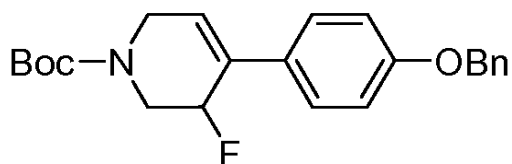
Paso E. cis-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoro-4-
 15 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 A una solución turbia de 4-(4-(benciloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 50, Paso C, 2.8 g, 7.7 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y agua (8 mL) se añadió 1.2 eq. de Selectfluor a temperatura ambiente. Tras agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió
 25 otros 0.5 eq. de Selectfluor y la mezcla se agitó a 50°C

durante 30 min. Una solución saturada de NaHCO_3 (100 mL) se
añadió y la mezcla se extrajo con 3 x 150 mL de EtOAc. Las
capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se
disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 . Trietilamina (3.20 mL, 23 mmol)
5 se añadió seguido por dicarbonato de di-terbutilo (4.45 mL,
19.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 2 h y luego la mezcla se concentró. El residuo se
purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice)
eluyendo con un gradiente de 0 al 100% de acetato de etilo en
10 hexanos. La primera mancha eluida se aisló para dar cis-4-(4-
(benciloxi)fenil)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato
de terc-butilo (2.0 g, 5 mmol, 65 % de rendimiento). LC/MS
(condiciones CZ-1, M-t-butilo + $\text{AcCN}+\text{H}^+$) = 387.2. (M-t-butilo
+ AcCN) $^+$ = 369.25. RT 1.392 min; RMN^{-1}H (500 MHz, cloroformo
15 -d) δ 7.55 - 7.31 (m, 7H), 7.09 - 6.90 (m, 2H), 5.09 (s, 2H),
5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.31 (br. s., 1H),
3.92 (br. s., 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.25 - 3.04 (m, 1H),
2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.83 (br. s., 1H), 1.55 - 1.45 (m, 9H).

Paso F. 4-(4-(benciloxi)fenil)-5-fluoro-5,6-dihidropiridin-
20 1(2H)-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de cis-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoro-4-
25 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 5 mmol)

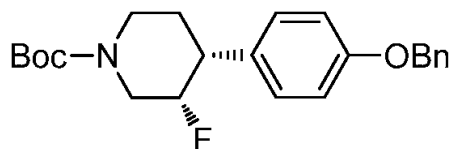
en CH_2Cl_2 (25 mL) se añadieron 6 mL de TFA gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Otros 8 mL de TFA se añadieron. Tras agitación durante 1 h, se añadieron 3 mL más de TFA. La

5 mezcla se concentró hasta sequedad al vacío a temperatura ambiente, luego se añadieron 10 mL de CH_2Cl_2 y Et_3N (4.2 mL, 30 mmol) seguido por bis-(ter)butildicarbonato (3.5 mL, 15 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó directamente por cromatografía en

10 gel de sílice (40 g de sílice) eluyendo con un gradiente de 0-20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-(4-(benciloxi)fenil)-5-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo racémico (1.35 g, 3.5 mmol, 70.7 % de rendimiento), LC/MS (condiciones CZ-1, M-Boc+AcCN+H)⁺ =

15 325.25. (M-t-butilo + AcCN+H)⁺ = 369.25. RT 1.504 min; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo -d) δ 7.48 - 7.38 (m, 6H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.34 - 6.16 (m, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 3.81 (br. s., 1H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

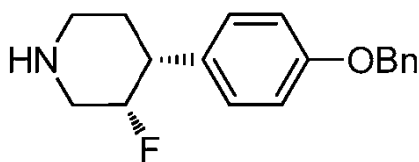
20 **Paso G.** cis-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



25 A Pd/C al 10% (220 mg) bajo nitrógeno se añadió una

solución de 4-(4-(benciloxi)-fenil)-5-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1.35 g, 3.5 mmol) en acetato de etilo (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante 45 min. El Pd/C se removió por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice) eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexanos para dar el producto *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.05 g, 2.7 mmol, 77 % de rendimiento). LC/MS (condiciones CZ-1) (M-*t*-butilo, AcCN+H)⁺ = 371.25. RT = 1.504 min; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo -d) δ 7.45 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.96 (ddd, J=8.9, 2.7, 2.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 4.55 - 4.23 (m, 2H), 3.08 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (ddd, J=36.0, 13.4, 3.1 Hz, 1H), 2.21 (qd, J=12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.69 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). La estructura de este compuesto se verificó por análisis de rayos X de monocristal.

Paso H. *Cis*-4-(4-(Benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina.



A una solución de *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-

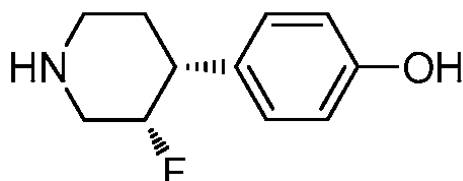
fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1.04 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió gota a gota TFA (1 mL, 13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. Al

5 residuo se añadió 50 mL bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con 3x60 mL de CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para obtener 270 mg de *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (0.95 mmol, 91 %). (M+H)⁺ = 286.25. RMN-¹H

10 (500 MHz, cloroformo -d) δ 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, J=8.5 Hz, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.70 (d, J=49.0 Hz, 1H), 3.38 (t, J=12.5 Hz, 1H), 3.25 (dt, J=13.4, 2.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.68 (m, 3H), 2.09 (qd, J=12.9, 4.1 Hz, 1H), 1.69

15 (d, J=14.3 Hz, 1H).

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

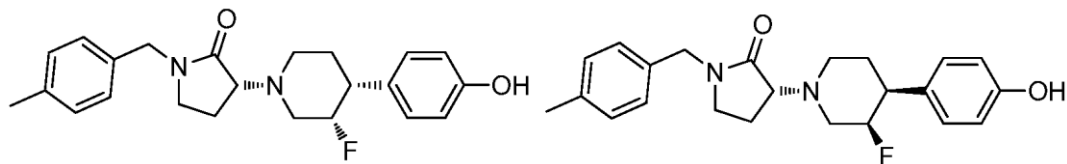


20 A Pd/C al 10% (40 mg) bajo nitrógeno se añadió una solución de *cis*-4-(4-(benciloxi)fenil)-3-fluoropiperidina (140 mg, 0.49 mmol) en IPA (4 mL). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno usando presión de balón a temperatura ambiente durante 2 h. El Pd/C se removió por

25 filtración a través de un filtro de fibra de vidrio. El

filtrado se concentró para dar cis-4-(3-fluoropiperidin-4-il)fenol (90 mg, 0.46 mmol, 94 % de rendimiento). LC/MS (Método J, $M+H$)⁺ = 196.25, RT = 0.706 min; RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H),
 5 4.63 (d, J=48.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.15 (dt, J=13.1, 2.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.66 (m, 3H), 2.12 (qd, J=13.0, 4.2 Hz, 1H), 1.64 (dd, J=13.4, 3.0 Hz, 1H).

Paso J. (R)-3-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona y (R)-3-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona
 10



15 A una solución de cis-4-(3-fluoropiperidin-4-il)fenol (60 mg, 0.31 mmol) en 1.0 mL de CH₃CN y DIPEA (0.2 mL, 1.2 mmol) a 80°C se añadió una solución de metansulfonato de (S)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (87 mg, 0.3 mmol) en 0.5 mL de CH₃CN durante 1.5 h. La mezcla luego se agitó a
 20 80°C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (4 g de sílice) eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en hexanos para dar a mezcla de dos diastereómeros, que luego se separaron
 25 por HPLC quiral en las siguientes condiciones: columna

Chiralcel OD (21 X 250 mm, 10 μ) eluyendo con una mezcla isocrática de 30% de B donde solvente A = 0.1% de dietilamina en n-heptano y solvente B = 100% de etanol. La estereoquímica absoluta de los 2 productos no se asignó y se mostró y se

5 denominó por conveniencia. El primer isómero eluido (Ejemplo 112, P-1) era (R)-3-((3S,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (33.8 mg, 0.086 mmol, 28 % de rendimiento). RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.21 - 7.07 (m, 6H), 6.78 - 6.68 (m, 2H),

10 4.70 (d, J=48.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=58.0, 14.5 Hz, 2H), 3.61 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.03 (m, 5H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 2.51 (t, J=11.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.01 (dq, J=13.2, 8.4 Hz, 1H), 1.69 (dd, J=13.1, 2.6 Hz, 1H), (M+H)⁺ = 383.25. HPLC RT en condiciones de separación = 8.87

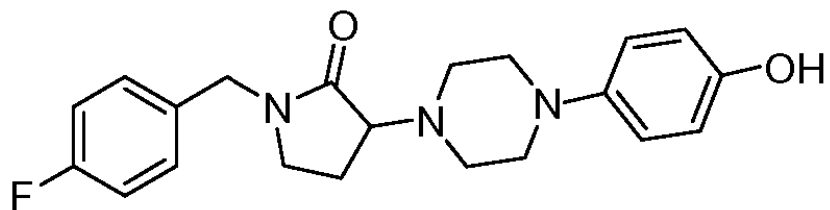
15 min. El segundo isómero eluido (Ejemplo 112, P-2) era (R)-3-((3R,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona (35.2 mg, 0.084 mmol, 27.3 % de rendimiento), RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.19 - 7.08 (m, 6H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.66 (d, J=47.9 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=53.7, 14.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J=8.8

20 Hz, 1H), 3.42 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 2H), 2.79 - 2.51 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (d, J=10.8 Hz, 1H), (M+H)⁺ = 383.25. HPLC RT en condiciones de separación = 11.97 min.

Ejemplo 113

25 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-

il)pirrolidin-2-ona.



5

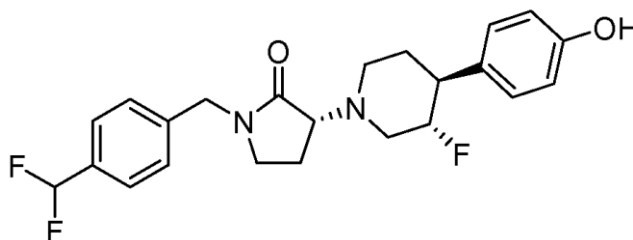
Una mezcla de intermediario 1 (150 mg), 4-(piperazin-1-il)fenol (262 mg) y trietilamina (0.820 mL) en acetonitrilo (10 mL) se calentó en un vial sellado a 145°C durante 1 h. La reacción cruda se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (2 mL). La mezcla cruda se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (50-100% de acetato de etilo/hexanos, luego 10% de metanol/acetato de etilo) para obtener 1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-ona (300 mg, 54 % de rendimiento) en forma de un polvo marrón claro. LC/MS (M+H)⁺ = 351.3; RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.77 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.58 (t, J=9.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.54 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 2H).

25

Ejemplo 114 (Pico 1)

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

5

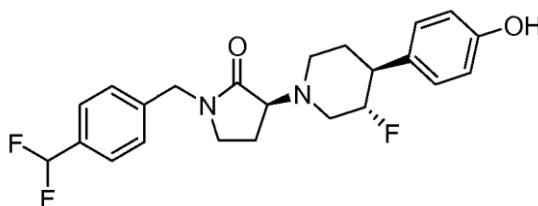


y

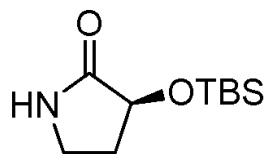
Ejemplo 114 (Pico 2)

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

15



Paso A. *(S)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-ona.*

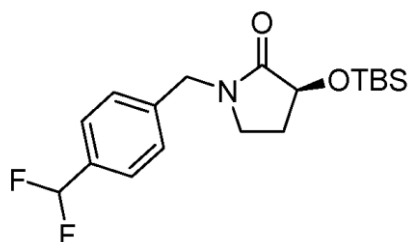


20 4-Dimetilaminopiridina (0.199 g, 1.63 mmol), imidazol
 (6.73 g, 99 mmol) y TBDMS-Cl (20.6 ml, 59.3 mmol) se añadió a
 una solución agitada de *(S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona* (5.0 g,
 49.5 mmol) en DCM (198 ml) a temperatura ambiente. La mezcla
 de reacción se agitó durante 24 h y luego se diluyó con agua.
 25 La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (50-80% EtOAc/hexanos) para obtener (*S*)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (10.4 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.15 (br. s., 1H), 4.28 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.40 (dddd, *J*=9.7, 8.5, 3.1, 1.2 Hz, 1H), 3.28 (dt, *J*=9.6, 7.4 Hz, 1H), 2.39 (dtd, *J*=12.7, 7.3, 3.1 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 9H), 0.20 - 0.14 (m, 6H).

Paso B. (*S*)-3-((*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona.

15

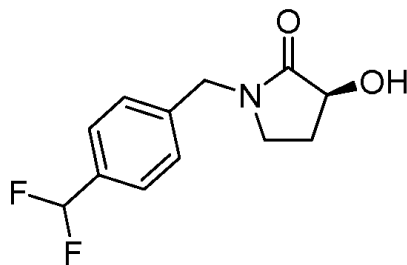


Una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (232 mg, 5.31 mmol) se añadió a una solución agitada de (*S*)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (762 mg, 3.54 mmol) en THF (7 mL) a 0°C. Después de 15 min, una solución de 1-(bromometil)-4-(difluorometil)benceno (980 mg, 4.43 mmol) en THF (7 mL) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se neutralizó con gránulos de hielo. La

25

mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó usando gel de sílice cromatografía en
 5 columna (0-30% EtOAc/hexanos) para obtener (S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (440 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LCMS (M+H)+ 356.3; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.65 (br. t, J=1.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.44
 10 (m, 2H), 4.38 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J=9.7, 8.7, 3.4 Hz, 1H), 3.13 (dt, J=9.7, 7.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 0.96 (br. s., 9H), 0.22 - 0.20 (m, 3H), 0.20 - 0.18 (m, 3H).
Paso C. (S)-1-(4-(Difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona.

15

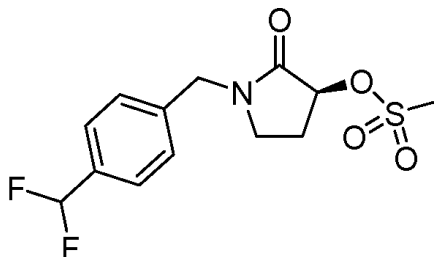


Una solución de HCl 4 M en dioxano (0.62 mL, 2.5 mmol)
 20 se añadió a una solución agitada de (S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (440 mg, 1.24 mmol) en diclorometano (1.24 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener
 25 (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona

(368 mg, rendimiento cuantitativo): LC-MS (M+H)+ 242.1.

Paso D. Metansulfonato de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo.

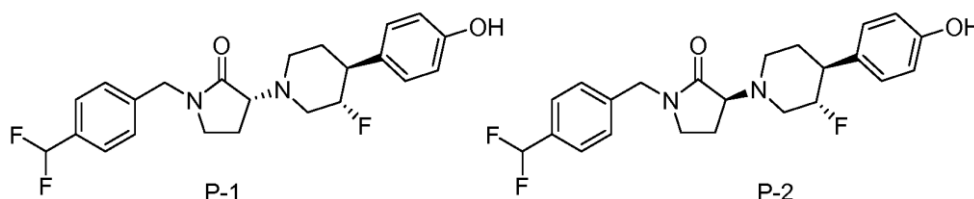
5



Trietilamina (0.319 mL, 2.29 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.131 mL, 1.68 mmol) se añadió a una solución
 10 agitada de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (368 mg, 1.53 mmol) en diclorometano (7.63 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 15 solución al 10% de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-100% EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para obtener metansulfonato de 1-
 20 (4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (322 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LC-MS (M+H)+ 320.1; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 6.67 (br. t, J=1.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=8.2, 7.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (dt, J=9.9, 7.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.55
 25 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).

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



Una solución de metansulfonato de (S)-1-(4-(difluorometil)bencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (500 mg, 1.57 mmol) en 5.0 mL de acetonitrilo se añadió gota a gota durante 1.5 h a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (363 mg, 1.57 mmol, del ejemplo 46, Paso M) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.09 mL, 6.26 mmol) en 5.0 mL de acetonitrilo mantenido a 85°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-100% EtOAc/hexanos) para obtener una mezcla diastereomérica de 1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (235 mg, 35 % de rendimiento) debido a una epimerización parcial. Una muestra de la mezcla diastereomérica (780 mg) se separó por

SFC quiral preparativa (columna = Lux Cellulose-2 (21 x 250 mm, 5 μ m); solvente isocrático = 20% de metanol (con 15 mM de amoníaco) / 80% CO₂; temp = 35°C; tasa de flujo = 60 mL/min; volumen de inyección = 1.0 mL (~20 mg/mL en MeOH)

5 apilado a intervalos de 13 min; λ = 210 nM; pico 1 = 19.6 min, pico 2 = 24.5 min) para obtener 389 mg del Ejemplo 114, P-1 y 242 mg del Ejemplo 114, P-2. Datos para el Ejemplo 114, P-1: LC-MS m/z 419.3 (M+H⁺); RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.9 Hz,

10 2H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.65 (t, J=56.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.77 - 4.43 (m, 3H), 3.68 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.85 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (td, J=9.9, 4.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H),

15 2.04 (dq, J=13.0, 8.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H)). La configuración relativa y absoluta del Ejemplo 114, P-1 se confirmó por análisis de rayos X de monocristal. Datos para el Ejemplo 114, P-2: LC-MS m/z 419.3 (M+H⁺); RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.9

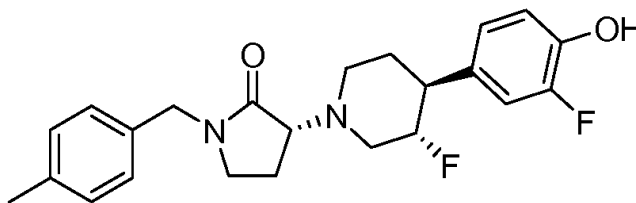
20 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.65 (t, J=56.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.74 - 4.42 (m, 3H), 3.66 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 3H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.04 (dq, J=13.0, 8.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.87 (m,

25 2H) .

Ejemplo 115

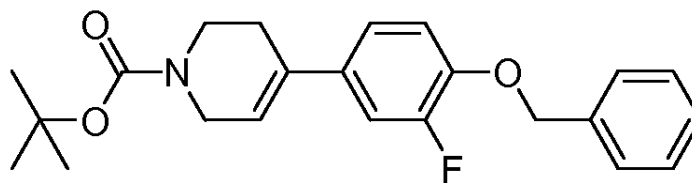
(R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona.

5



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

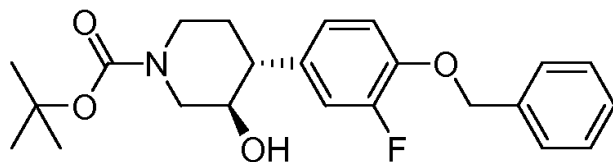
10



Una solución de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno
 15 (5.0 g, 17.8 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de
 terc-butilo (6.60 g, 21.3 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se
 desgasificó durante 5 min. A ello se añadió agua (50 mL),
 Na₂CO₃ (5.66 g, 53.4 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (1.23 g, 1.07 mmol) y
 20 la reacción luego se desgasificó durante 10 min. Luego se
 calentó hasta 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta
 temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con
 EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato
 de magnesio, se filtraron a través de celite y se
 25 concentraron al vacío para obtener un aceite marrón. El

aceite se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-30% EtOAc/hexanos) para obtener 4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de t-butilo (5,63 g, 83 % de rendimiento): LC-MS $[M+H]^+$ - tBu +
 5 ACN = 369.2; RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 - 7.27 (m, 6H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.12 (br. s., 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97 (br. s., 2H), 3.51 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.41 (d, J=1.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

Paso B. ($\pm$)-rel-(3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-
 10 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



A borhidruro de sodio (2.282 g, 60.3 mmol) en THF (81
 15 ml) a 0°C se añadió trifluoruro dietileterato de boro (9.86 ml, 78 mmol) gota a gota por embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 h. La reacción se enfrió rápidamente hasta 0°C, luego se añadió 4-(4-
 20 (benciloxi)-3-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (7.46 g, 19.5 mmol) en THF (8.11 ml) se añadió gota a gota por embudo de adición. Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se
 25 enfrió hasta 0°C y se neutralizó con agua (16.2 ml) hasta que

paró la efervescencia. A esta mezcla se añadió secuencialmente hidróxido de sodio acuoso al 10% (14.2 ml, 38.9 mmol), peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (13.91 ml, 136 mmol) y EtOH (16.2 ml). La mezcla resultante se agitó a

5 temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con hielo agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (±)-rel-

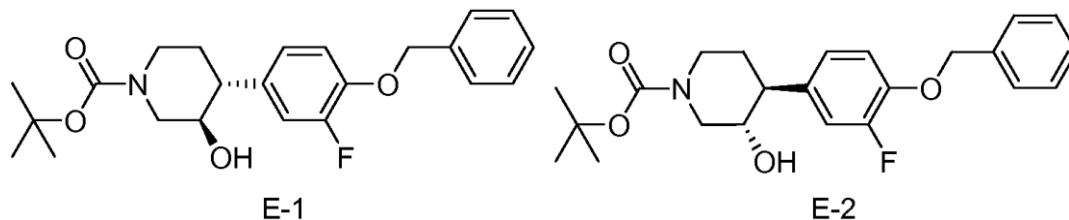
(3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-

10 carboxilato de terc-butilo (7.32 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LC-MS $[M+H]^+ = 328.2$; RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 - 7.28 (m, 5H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.82 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.40 (tt, $J=10.2, 5.2$

15 Hz, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.66 (dd, $J=13.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.59 -1.46 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Paso C. (3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-

20 carboxilato de terc-butilo.

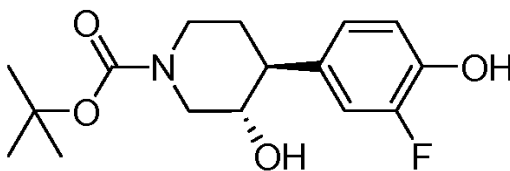


25 (±)-rel-(3R,4R)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-

hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (17.1 g, del
 paso B) se sometió a separación quiral por SFC (columna =
 Chiralpak AD-H; solvente isocrático = 30% de metanol/70% CO₂;
 temp = 40°C; tasa de flujo = 3 mL/min; λ = 220 nm; pico 1 (E-
 5 1) = 3.8 min, pico 2 (E-2) = 7.7 min) para obtener
 enantiómeros E-1 (7.2 g, 42 % de rendimiento) y E-2 (7.5 g,
 44 % de rendimiento). Datos para E-1:

LC-MS [M+H]⁺ - t-Bu = 346.1; RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ
 7.52 - 7.26 (m, 5H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Hz,
 10 1H), 5.14 (s, 2H), 4.81 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H),
 3.95 (br. s., 1H), 3.39 (td, J=10.3, 5.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.30
 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.42 (s,
 9H). Datos para E-2: LC-MS [M+H]⁺ - t-Bu = 346.1; RMN-¹H (500
 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.27 (m, 5H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 6.97
 15 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.81 (d, J=5.6 Hz,
 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.49 - 3.35 (m,
 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.46
 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 9H).

Paso D. (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-
 20 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



A (3S,4S)-4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-3-

hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.0 g, 9,96 mmol, E-2 del paso C) en MeOH desgasificado (100 mL) se añadió Pd/C al 10% (0.191 g, 1.79 mmol) y la reacción se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas

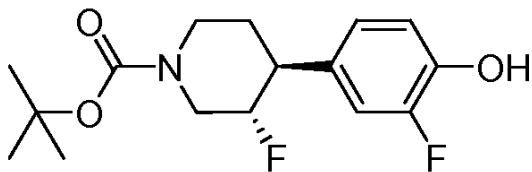
5 hidrógeno. A continuación, se colocó bajo 1 atm de hidrógeno durante 4 h. La solución de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para obtener (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.99 g, 96 %

10 de rendimiento) en forma de un aceite gris. LC-MS $[M+H]^+$ - tBu = 256.05; RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 4.78 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 2H), 3.94 (br. s., 1H), 3.36 (dd, J=9.5, 4.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.80 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 1.65 (dd, J=13.4, 3.4 Hz, 1H), 1.56 - 1.33 (m, 10H).

15

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

20



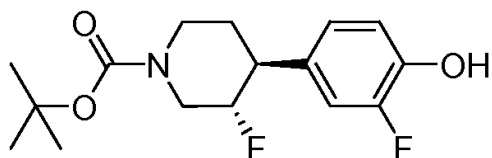
A (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.99 g, 9.60 mmol) en DCM (75 mL) a 0°C se añadió DAST (6.34 mL, 48.0 mmol) gota a gota. La reacción luego se dejó calentar hasta

25 temperatura ambiente y se dejó calentar durante 2 h. La

reacción se neutralizó lentamente con agua de hielo. La reacción luego se extrajo con diclorometano, se lavó con más agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.88 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite viscoso amarillo: LC-MS $[M-H]^+$ 312.2; RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 - 7.10 (m, 1H), 7.00 - 6.76 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 4.60 (td, $J=10.1$, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (td, $J=10.1$, 5.2 Hz, 1H), 4.27 (br. s., 1H), 4.07 - 3.78 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 3.00 - 2.65 (m, 4H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 14H), 1.20 - 1.01 (m, 2H).

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

15

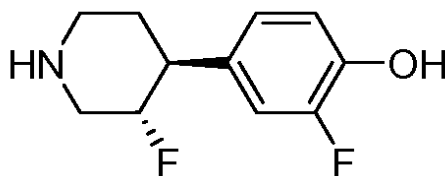


A (3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.01 g, 9.61 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano) (24 mL, 96 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró en un aceite. El aceite se usó en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc/5% de MeOH. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener 2-fluoro-4-((3S,4S)-3-

25

fluoropiperidin-4-il)fenol (2.15 g, rendimiento cuantitativo): LC-MS $[M+H]^+ = 214.1$; RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.93 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 4.49 (td, $J=9.9$, 4.9 Hz, 1H), 4.39 (td, $J=10.0$, 5.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 3H), 2.85 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.37 (m, 3H).

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

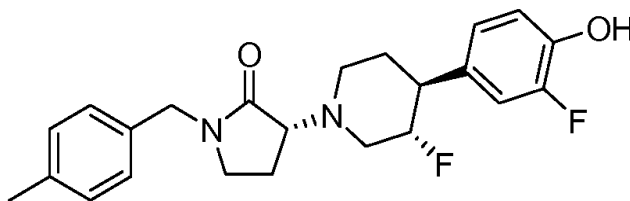


Una solución de metansulfonato de (S)-1-(4-metilbencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (0.106 g, 0.375 mmol, del ejemplo 112, Paso D) en acetonitrilo (1 mL) se añadió a una mezcla de 2-fluoro-4-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (0.04 g, 0.188 mmol, del paso E) y DIPEA (0.098 mL, 0.563 mmol) en acetonitrilo (2 mL) calentado a 80°C. La mezcla de reacción luego se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó usando LC/MS preparativa (Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH_4OAc ; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de

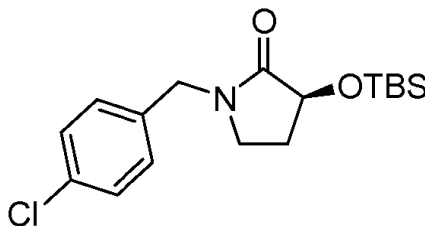
NH₄OAc; gradiente: 15-60 % de B durante 25 min, seguido por 10 min mantenido a 60% de B y 5 min mantenido a 100% de B; flujo: 15 mL/min). Las fracciones con el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío usando un evaporador centrífugo Genevac en el compuesto del título de
 5 Ejemplo 115 (31 mg, 0.077 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo pálido. LC-MS (M+H)⁺ 401; RMN-¹H : (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.19 - 7.06 (m, 5 H), 6.95 - 6.84 (m, 2 H), 4.70 - 4.48 (m, 1 H), 4.41 - 4.24 (m, 2 H), 3.55 (s, 1 H),
 10 3.48 - 3.29 (m, 3 H), 2.76 - 2.63 (m, 2 H), 2.62 - 2.52 (m, 1 H), 2.28 (s, 4 H), 2.16 - 2.03 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.79 - 1.54 (m, 2 H) .

Ejemplo 116

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



Paso A. (S)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(4-
 20 clorobencil)pirrolidin-2-ona.

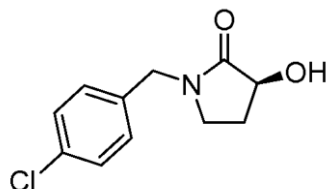


25 Una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite

mineral (0.608 g, 13.9 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (2.0 g, 9.29 mmol, del ejemplo 114, Paso A) en THF (7 mL) a 0 °C. Después de 15 min, una solución de 1-(bromometil)-4-clorobenceno (1.72 g, 8.37 mmol) en THF (7 mL) se añadió a la
 5 mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se neutralizó con gránulos de hielo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se
 10 filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-15% EtOAc/hexanos) para obtener (S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-clorobencil)pirrolidin-2-ona (1.34 g, 42 % de rendimiento): LCMS (M+H)⁺ 340.2; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ RMN-¹H (500
 15 MHz, cloroformo-d) δ 7.36 - 7.29 (m, J=8.4 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, J=8.4 Hz, 2H), 4.51 - 4.33 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.11 (dt, J=9.7, 7.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.18 (s, 3H).

Paso B. (S)-1-(4-Clorobencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona.

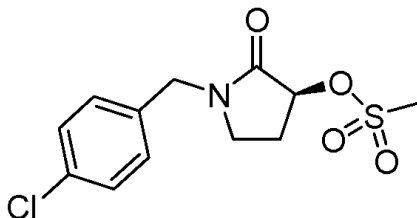
20



Una solución de HCl 4 M en dioxano (4.93 mL, 19.7 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-clorobencil)pirrolidin-2-ona
 25

(1.34 g, 3.94 mmol) en diclorometano (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener (S)-1-(4-clorobencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (910 mg, 4.03 mmol, 5 rendimiento cuantitativo): LC-MS (M+H)⁺ 226.1; RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.37 - 7.33 (m, J=8.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.23 (m, J=8.5 Hz, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.34 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 1.84 (dq, J=12.8, 8.5 Hz, 1H).

Paso C. metansulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo. 10

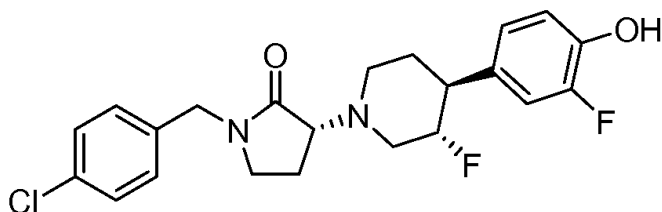


15 Trietilamina (0.825 mL, 5.92 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.338 mL, 4.34 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)-1-(4-clorobencil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (890 mg, 3.94 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 20 a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución al 10% de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se 25 purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (0-

100% EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para obtener metansulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (1.1 g, 3.62 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco: LC-MS
 5 (M+H)⁺ 304.1; RMN-¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 5.25 (dd, J=8.2, 7.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 4H), 3.25 (dt, J=10.0, 7.3 Hz, 1H), 2.58 (dddd, J=13.7, 8.4, 7.5, 3.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H).

10 **Paso D.** metansulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo.

15



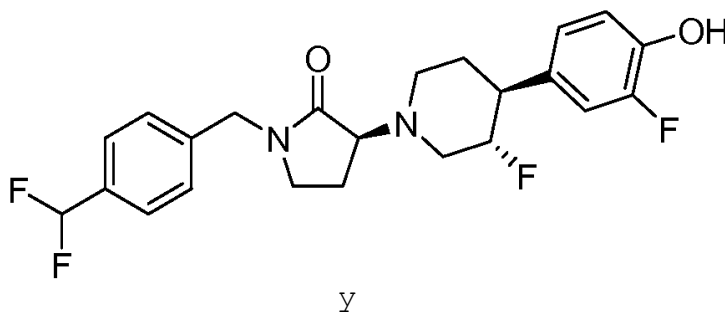
A una solución de 2-fluoro-4-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (1.0 g, 4.7 mmol, del ejemplo 114, Paso E) en acetonitrilo (25 mL) se añadió diisopropiletilamina (2.5 mL, 14 mmol) y se calentó hasta
 20 60°C durante 30 min. A esta mezcla precalentada se añadió luego metansulfonato de (S)-1-(4-clorobencil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (1.710 g, 5.63 mmol, del paso C) en acetonitrilo (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a
 25 90°C durante 16 h. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas

orgánicas se combinaron y se concentraron emulsión un aceite negro. El aceite se purificó usando gel de sílice cromatografía en columna (20-100% EtOAc/hexanos, luego 0-20% de MeOH/diclorometano) para obtener 1-(4-clorobencil)-
 5 3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (752 mg, 38 % de rendimiento). El análisis de HPLC quiral reveló que el producto final era una mezcla (3:1) de diastereómeros, debido a una epimerización parcial. La mezcla diastereomérica (750 mg)
 10 se separó por SFC quiral preparativa (columna = Lux Cellulose-2 (21 x 250 mm, 5 μ m); solvente isocrático = 35% de metanol en CO₂, 150 bar; temp = 35°C; tasa de flujo = 40 mL/min; volumen de inyección = 0.75 mL (aproximadamente 42 mg/mL en MeOH) a intervalos apilados; λ = 220 nM; pico 1 =
 15 5.5 min, pico 2 = 7.9 min) para obtener el compuesto del título (482 mg) del Ejemplo 116 (el segundo pico por eluir). Datos para el Ejemplo 116: LC-MS m/z 421 (M+H⁺); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 1H), 6.88 (s, 2H),
 20 4.78 -4.46 (m, 1H), 4.38 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.03 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 1H), 2.18 -2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.50 (m, 2H).

Ejemplo 117 (Pico 1)

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

5

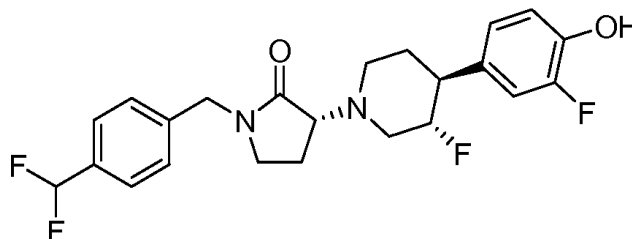


Ejemplo 117 (Pico 2)

10

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

15



Una mezcla agitada de 3-bromo-1-(4-(difluorometil)bencil)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0.328 mmol, intermediario 2a), 2-fluoro-4-((*(3S,4S)*)-3-fluoropiperidin-4-il)fenol (70 mg, 0.328 mmol, del ejemplo 114, Paso E) y trietilamina (0.137 mL, 0.985 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se calentó a 120°C en un microondas CEM durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar un residuo crudo. El

residuo crudo se purificó por LC/MS preparativa (columna: Waters Xbridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μ m; fase móvil A: 5:95 metanol:agua con 10 mM de NH_4OAc ; fase móvil B: 95:5 metanol:agua con 10 mM de NH_4OAc ; gradiente: 15-50% de B durante 25 min, seguido por a 10 min mantenido a 50% de B y 5 min mantenido a 100% de B; flujo: 15 ml/min) para obtener 1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (68 mg, 46%). La mezcla diastereomérica se separó por SFC quiral preparativa (columna = Chiralpak AD-H (250 mm x 21 mm, 5 μ m); solvente isocrático = 40% de metanol (w/0.25 % DEA) en CO_2 , 100 bar; temp = 25 °C; tasa de flujo = 75 g/min; volumen de inyección = 1.1 mL (aproximadamente 6 mg/mL en MeOH); λ = 220 nm; pico 1 = 3.2 min, pico 2 = 5.0 min) para obtener los compuestos del título del ejemplo 117 (18 mg de pico 1 y 20 mg de pico 2). Datos para el ejemplo 117, P-1: LC-MS m/z 437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN-¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.55 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.42 (s, 2 H) 6.97 - 7.04 (m, 1 H) 6.62 - 6.95 (m, 3 H) 4.48 - 4.68 (m, 3 H) 3.76 (t, $J=8.78$ Hz, 1 H) 3.50 (dt, $J=3.31$, 1.64 Hz, 0 H) 3.25 - 3.31 (m, 0 H) 3.11 - 3.18 (m, 0 H) 2.99 - 3.05 (m, 0 H) 2.41 - 2.71 (m, 3 H) 2.16 - 2.26 (m, 1 H) 2.08 (dq, $J=12.91$, 8.79 Hz, 1 H) 1.78 - 1.91 (m, 2 H). Datos para el ejemplo 117, P-2: LC-MS m/z 437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN-¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7.55 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.41 (d,

J=8.28 Hz, 2 H) 7.00 (dd, J=12.39, 1.91 Hz, 1 H) 6.62 - 6.93 (m, 3 H) 4.47 - 4.70 (m, 3 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 3.15 (dt, J=3.31, 1.64 Hz, 1 H) 2.74 - 2.83 (m, 2 H) 2.52 - 2.72 (m, 2 H) 2.44 (td, 5 J=10.02, 4.80 Hz, 1 H) 2.03 - 2.27 (m, 2 H) 1.76 - 1.90 (m, 2 H).

Métodos biológicos

Ensayo de unión de radioligandos. Se llevaron a cabo experimentos de unión para determinar la unión con 10 receptores de NMDA subtipo NR2B en cerebros anteriores de ratas Sprague Dawley machos de 8-10 semanas de edad (Harlan, Holanda) usando ^3H Ro 25-6981 (Mutel V; Buchi D; Klingelschmidt A; Messer J; Bleuel Z; Kemp JA; Richards JG. *Journal of Neurochemistry*, 1998, 70(5):2147-2155. Las 15 ratas fueron decapitadas sin anestesia usando una guillotina (aprobado por el comité de ética de animal) y los cerebros recolectados se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80°C durante 3-6 meses para la preparación de la membrana.

20 Para la preparación de la membrana, se descongelaron los cerebros anteriores de las ratas en hielo durante 20 minutos en solución amortiguadora de homogeneización compuesto por 50 mM de KH_2PO_4 (pH ajustado a 7.4 con KOH), 1 mM de EDTA, 0.005% de Triton X 100 y cóctel de inhibidor 25 de proteasa (Sigma Aldrich). Los cerebros descongelados se

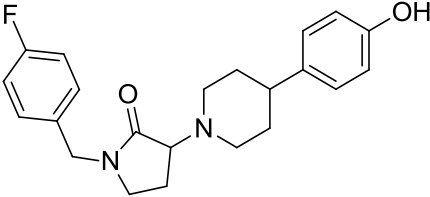
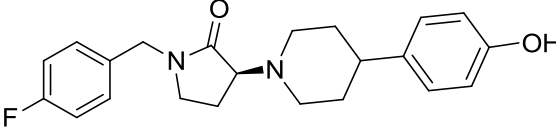
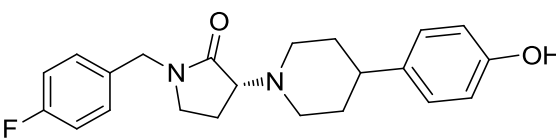
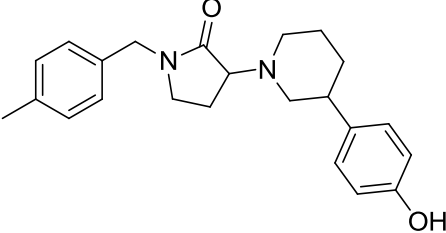
homogeneizaron usando un homogeneizador Dounce y se centrifugaron a 48000 X g durante 20 min. El gránulo se resuspendió en solución amortiguadora frío y se homogeneizó otra vez usando un homogeneizador Dounce.

5 Posteriormente, el homogenato se alicuotó, se congeló rápidamente y se almacenó a -80°C durante no más de 3-4 meses.

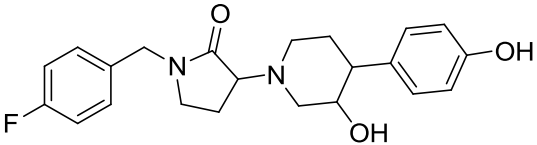
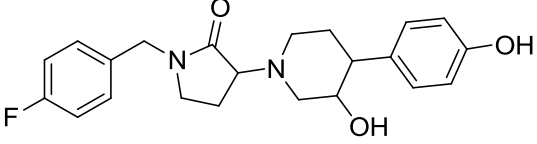
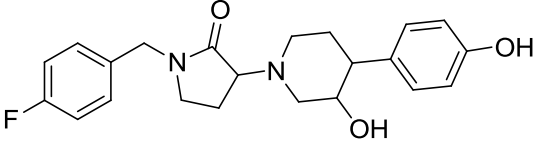
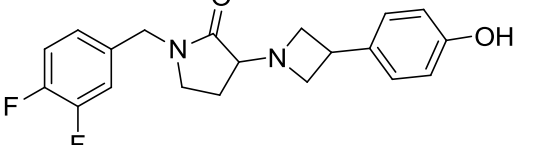
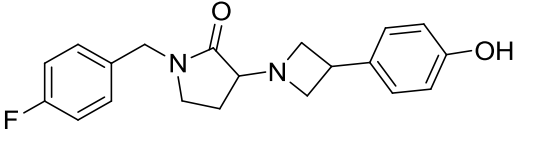
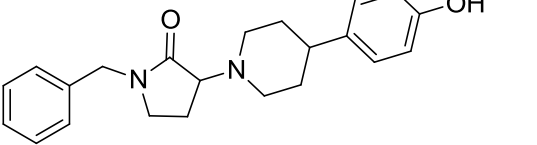
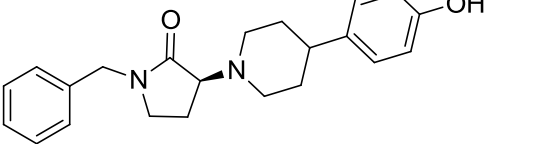
Para llevar a cabo el ensayo de unión por competencia, el homogenato de membrana descongelado se
10 añadió a cada pozo de una placa de 96 pozos (20 µg/pozo). Los compuestos experimentales se diluyeron de forma serial en 100% de DMSO y se añadió a cada fila de la placa de ensayos para lograr concentraciones de compuesto deseadas, manteniendo la concentración de DMSO en la placa de ensayo
15 al 1.33 % del volumen de reacción final. A continuación, ³H Ro 25-6981 (4 nM) se añadió a la placa de ensayo. Después de incubar durante 1 hr a temperatura ambiente, el radioligando ligado a membrana se cosechó en placas de filtro GF/B (tratados con 0.5% de PEI durante 1 hr a
20 temperatura ambiente). Las placas de filtro se secaron a 50 °C durante 20 min, se incubaron con microscint 20 durante 10 minutos y, finalmente, se leyeron los recuentos en un TopCount (Perkin Elmer). Se determinó la unión no específica usando MK-0657 (la preparación de este
25 compuesto se describe como el ejemplo 1 en el documento WO

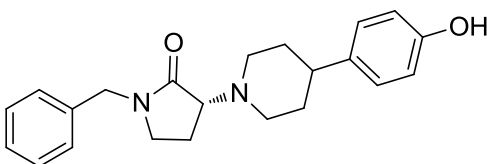
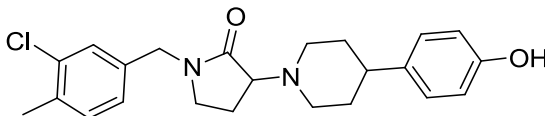
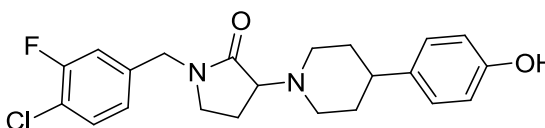
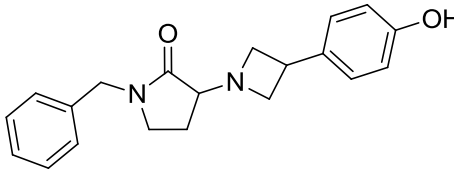
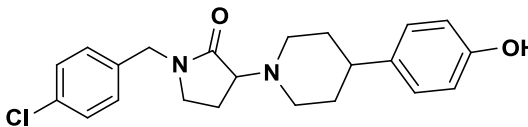
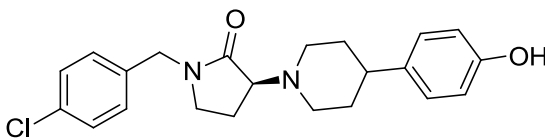
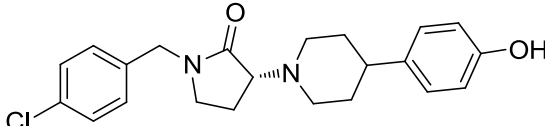
2004 108705 (40 μ M). Los valores de CPM se convirtieron en % de inhibición y las curvas de respuesta-concentración se graficaron usando software hecho a medida. Cada experimento se repitió al menos dos veces para obtener los

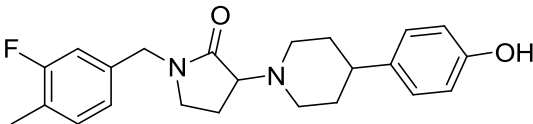
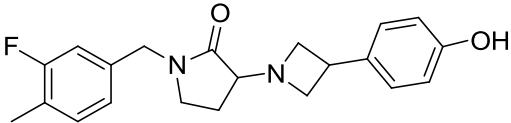
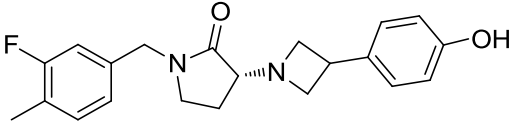
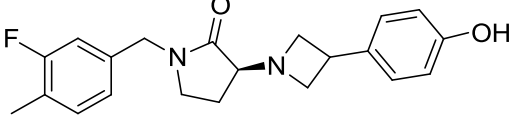
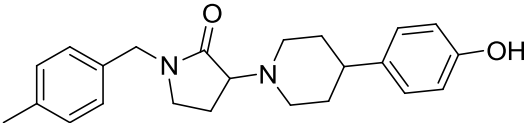
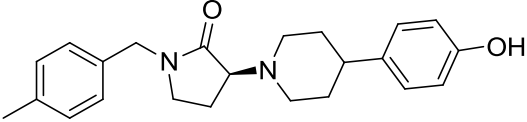
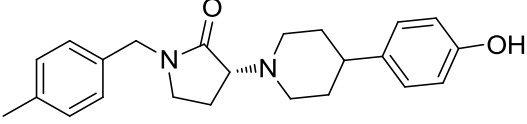
5 valores finales de unión K_i para compuestos experimentales. Usando este ensayo, el compuesto de ejemplo 1 muestra un K_i de unión de 4 nM.

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B K_i , nM
10 1		3
15 2a		740
2b		1.4
20 3		1320

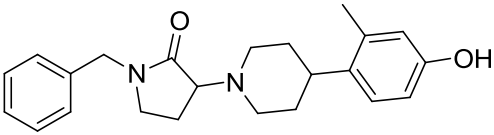
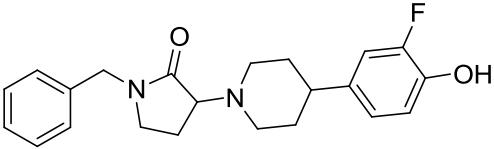
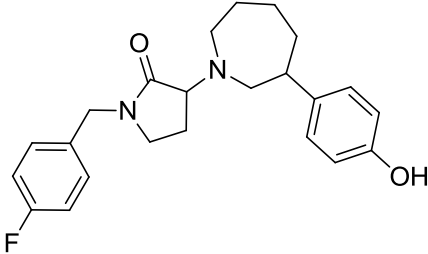
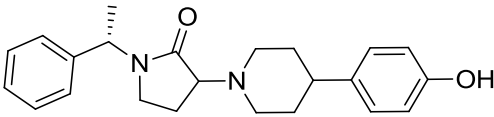
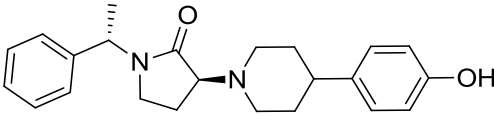
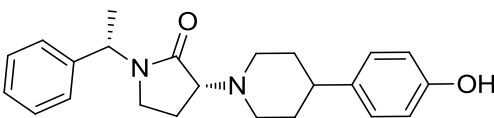
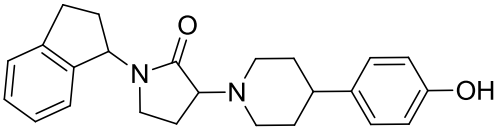
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5	4	5000
10	5	4,4
	6a	850
15	6b	4.7
	7	37
20	8	420
	9a	180

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5		1400
		5000
10		160
15		1020
		510
20		4
		41

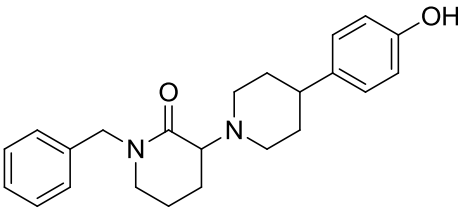
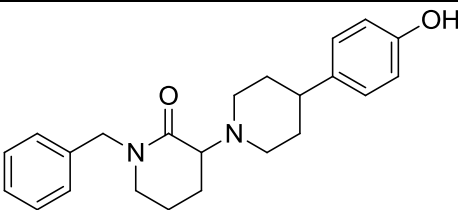
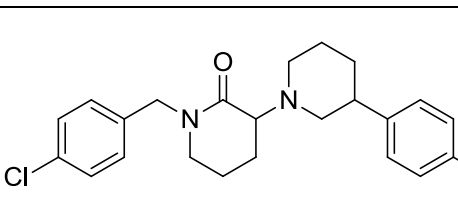
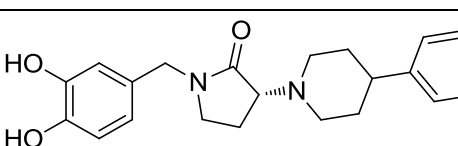
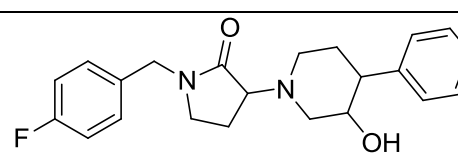
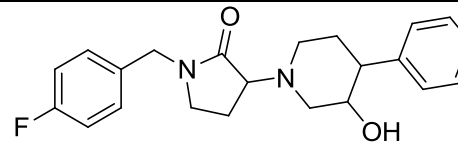
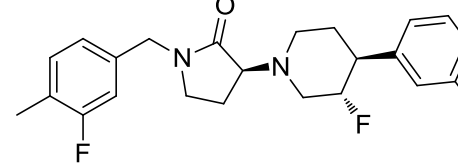
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
13b		1.6
14		
15		12
16		560
17		1.6
18a		170
18b		1.5

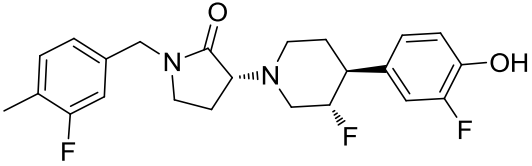
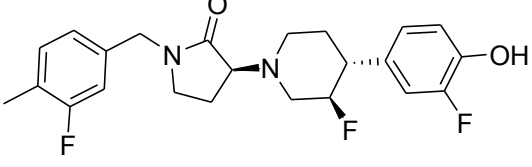
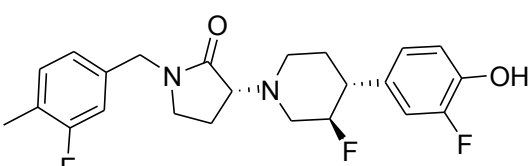
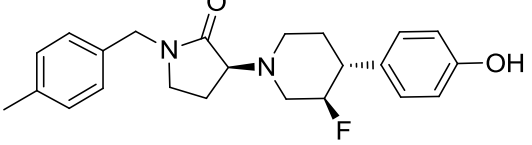
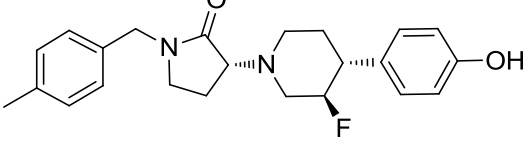
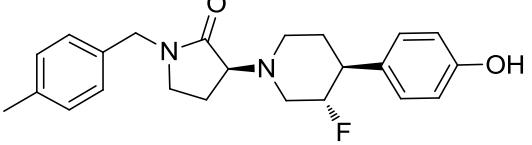
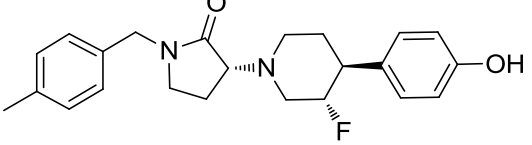
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
19		3.9
20		43
21a		37
21b		410
22		2.9
23a		11
23b		1.4

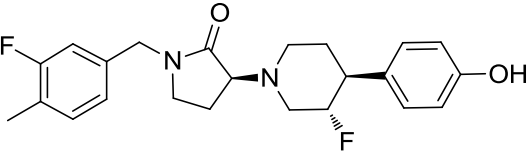
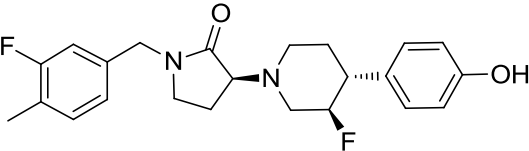
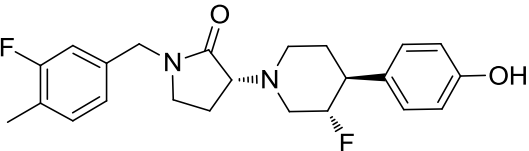
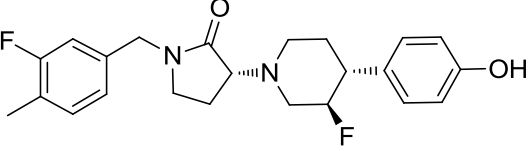
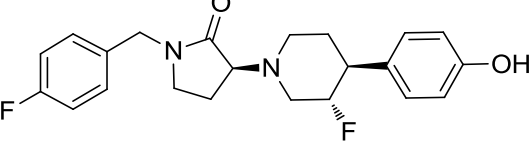
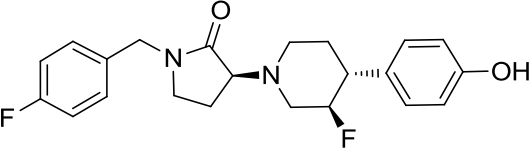
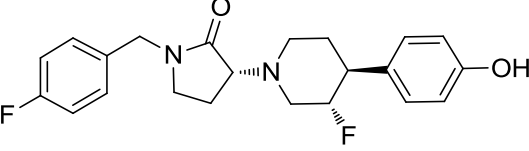
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5		4.7
		1200
10		5.3
15		31
		20
20		420
		10

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
29		78
30		4.7
31		800
32		100
33a		5000
33b		44
34		670

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5	35	17
	36	34
10	37	21
15	38	150
20	39	300
25	40	480

	Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5	41a		990
10	41b		200
	42		720
15	43		150
	44, E -1		650
20	44, E -2		5.7
25	45, P -1		260

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 45, P-2		3.1
45, P-3		380
10 45, P-4		2.5
15 46, P-1		430
46, P-2		4.3
20 46, P-3		340
46, P-4		4.0

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5		470
		470
10		3,8
		3,4
15		760
		1700
20		11

5

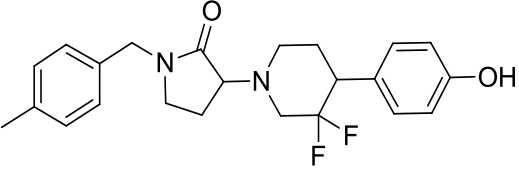
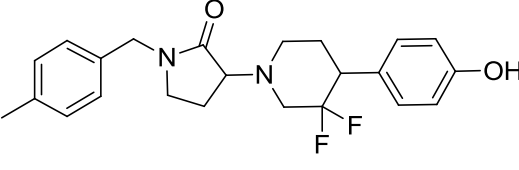
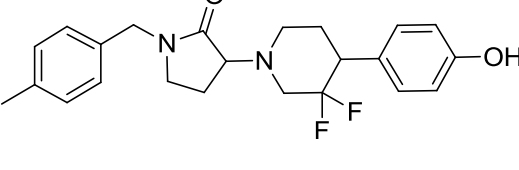
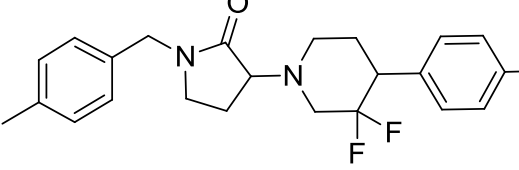
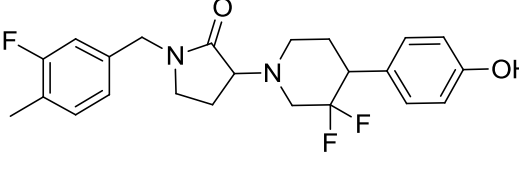
10

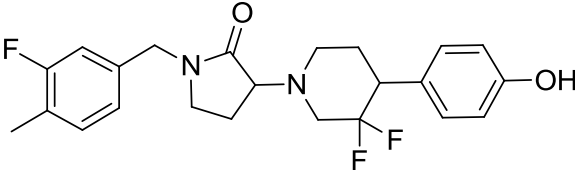
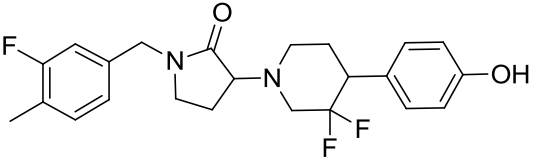
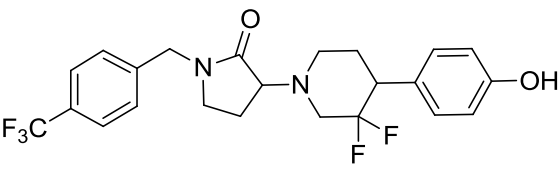
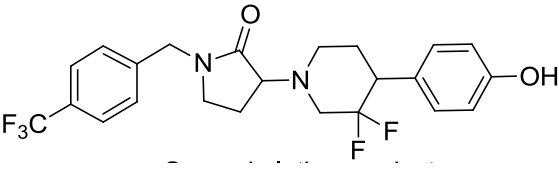
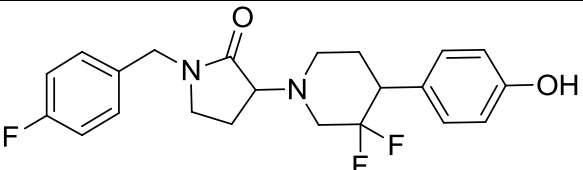
15

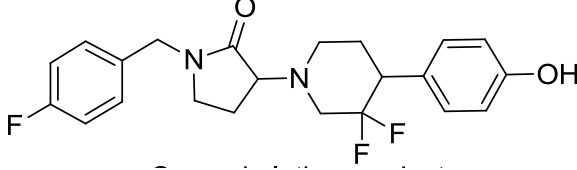
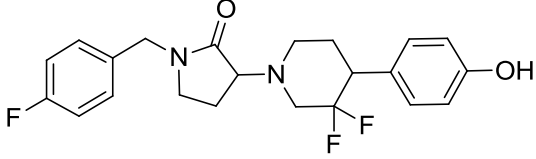
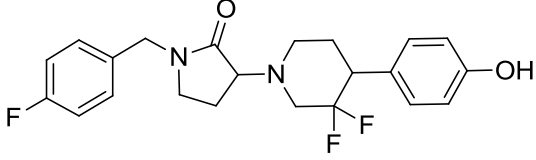
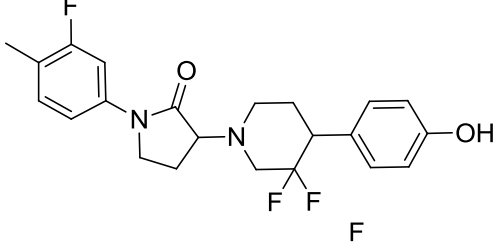
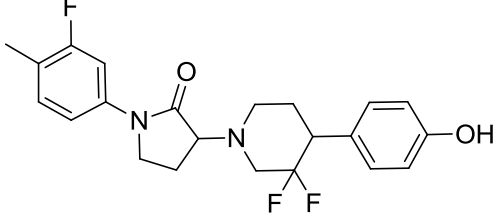
20

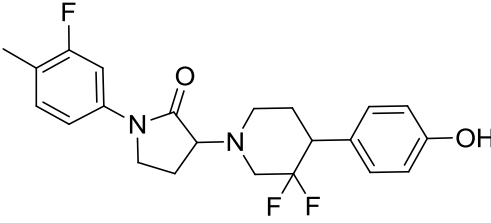
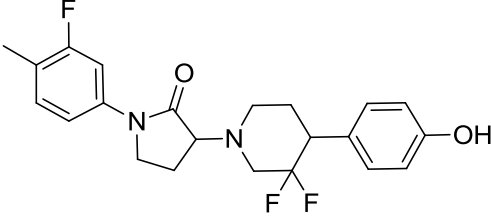
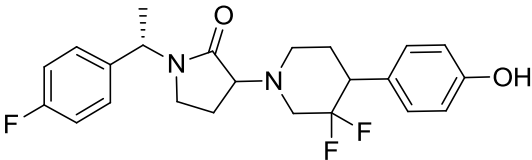
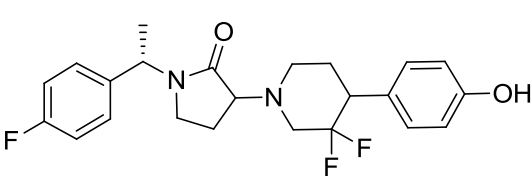
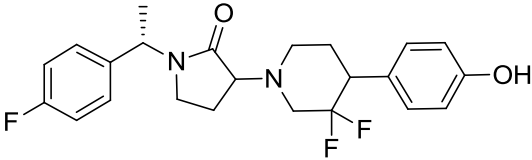
25

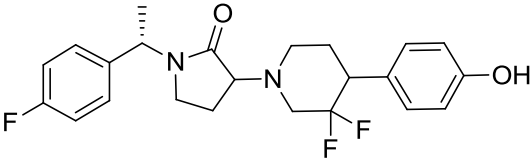
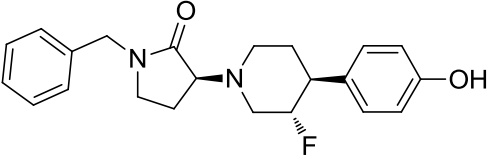
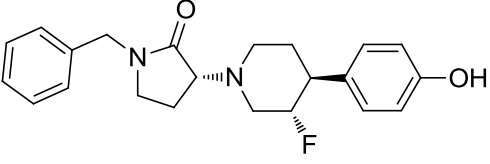
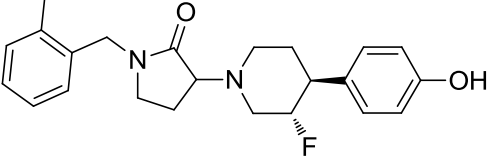
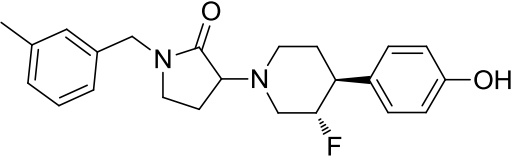
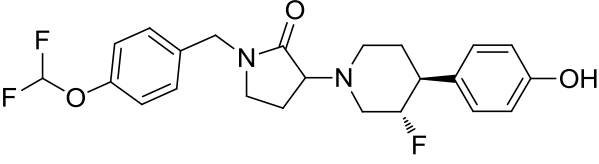
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
48, P-4		13
49, P-1		420
49, P-2		73
50, P-1		5000
50, P-2		890
50, P-3		5000
50, P-4		1300

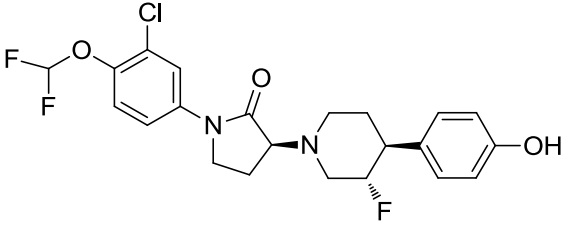
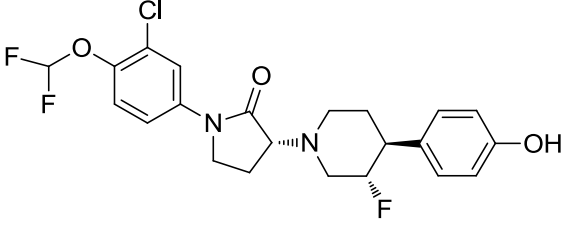
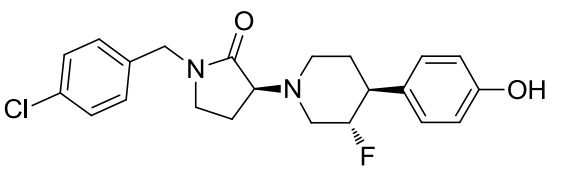
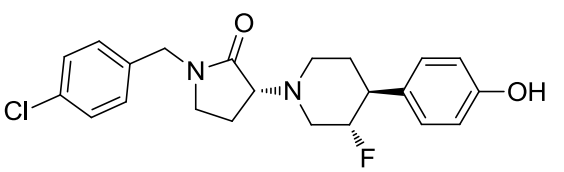
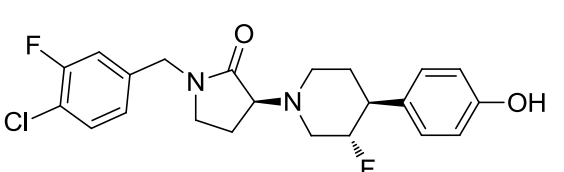
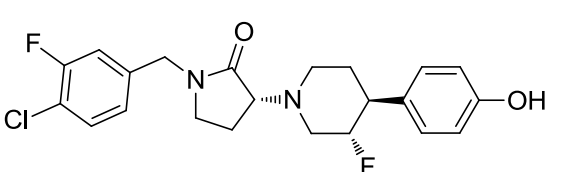
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 51, P-1	 Primer producto eluido	660
10 51, P-2	 Segundo producto eluido	7.6
15 51, P-3	 Tercer producto eluido	30
20 51, P-4	 Cuarto producto eluido	11
25 52, P-1	 Primer producto eluido	690

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 52, P-3	 Tercer producto eluido	89
10 52, P-4	 Cuarto producto eluido	6.7
15 53, P-1	 Primer producto eluido	1100
20 53, P-2	 Segundo producto eluido	5.8
25 54, P-1	 Primer producto eluido	530

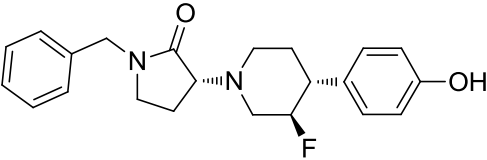
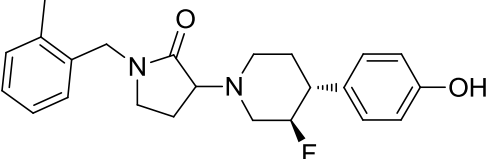
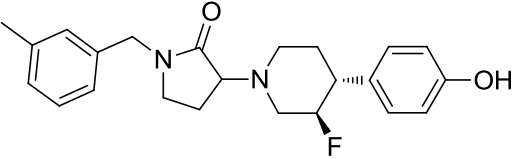
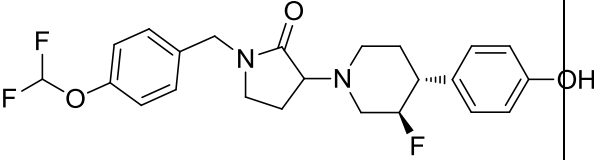
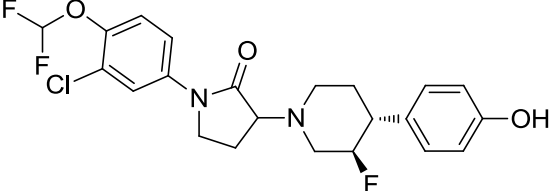
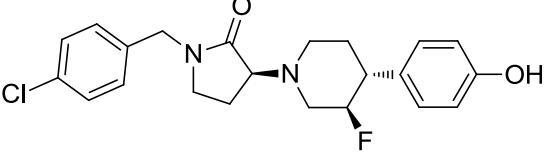
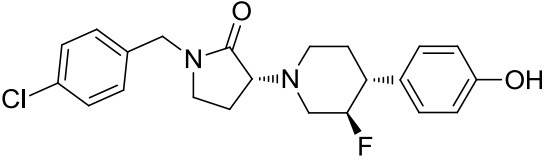
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 54, P-2	 Segundo producto eluido	8.5
10 54, P-3	 Tercer producto eluido	110
15 54, P-4	 Cuarto producto eluido	26
20 55, P-1	 Primer producto eluido	280
25 55, P-2	 Segundo producto eluido	32

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 55, P-3	 Tercer producto eluido	130
10 55, P-4	 Cuarto producto eluido	430
15 56, P-1	 Primer producto eluido	5000
20 56, P-2	 Segundo producto eluido	1400
25 56, P-3	 Tercer producto eluido	5000

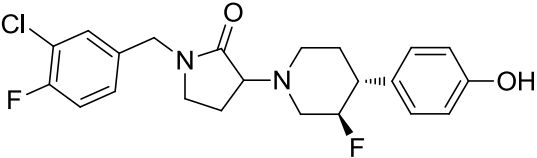
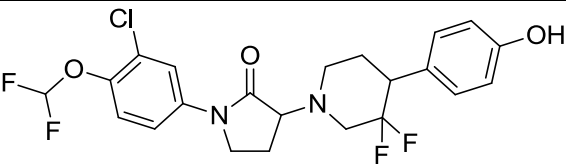
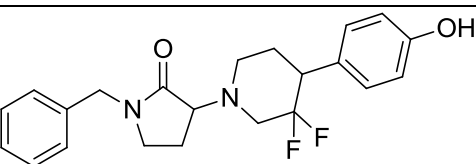
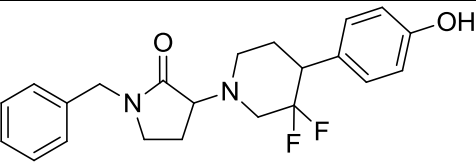
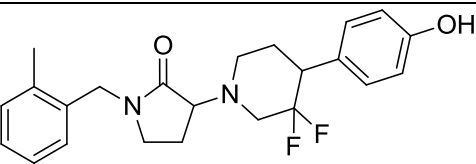
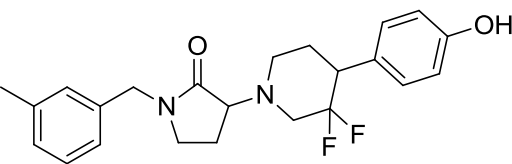
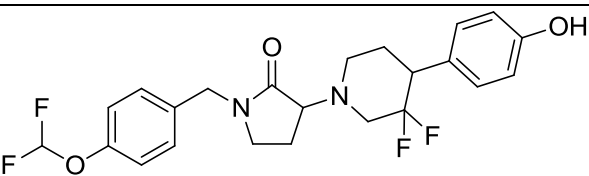
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 56, P-4	 Cuarto producto eluido	660
10 57		490
15 58		8.7
15 59		81
20 60		110
25 61		46

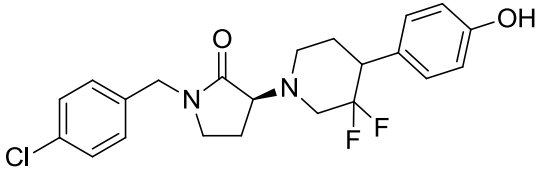
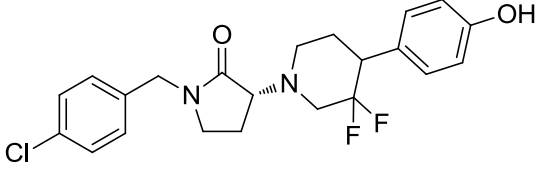
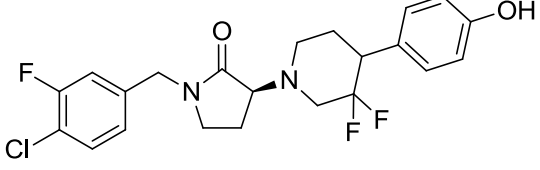
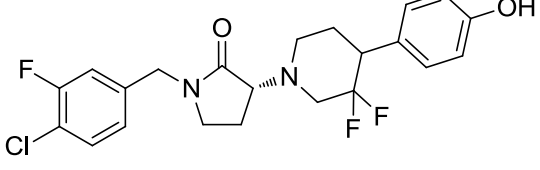
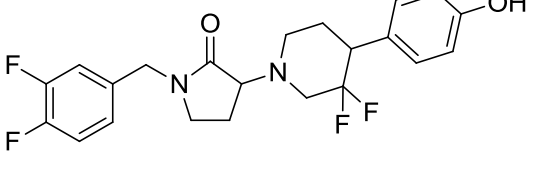
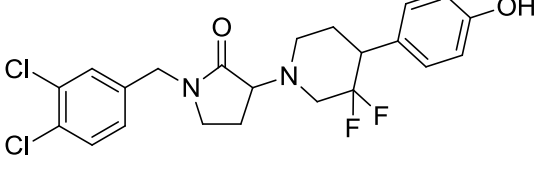
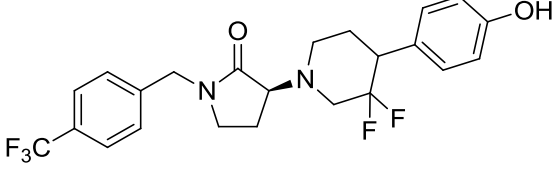
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 62		6.7
10 63		10
15 64		490
15 65		3.6
20 66		1500
25 67		6.5

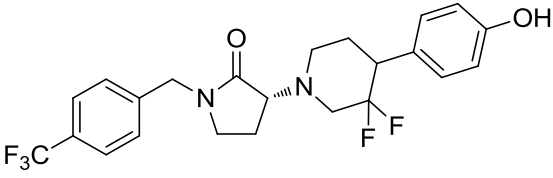
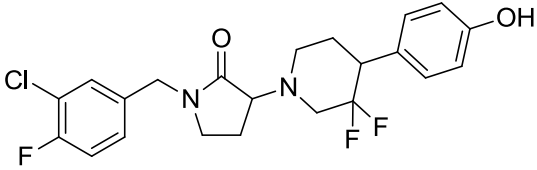
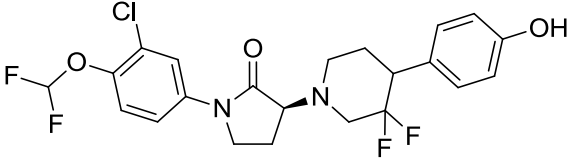
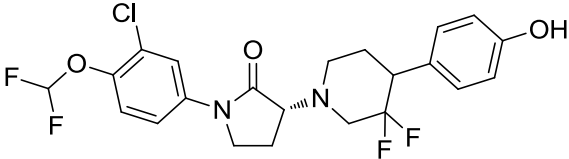
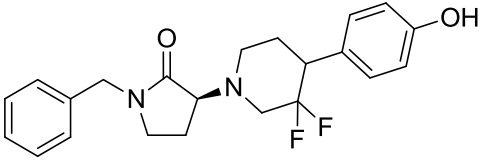
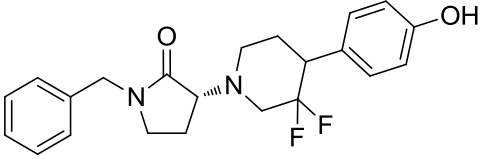
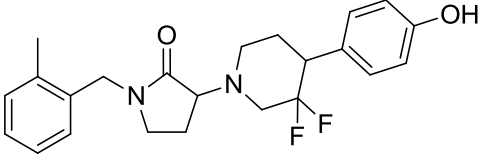
20

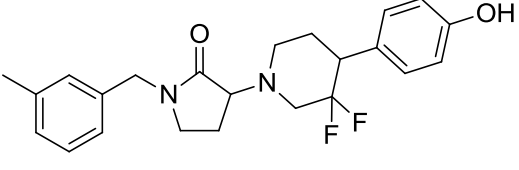
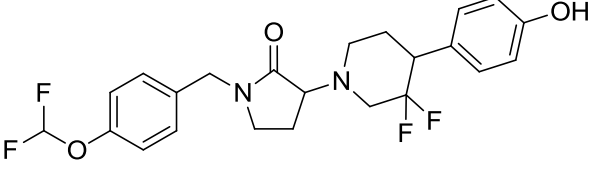
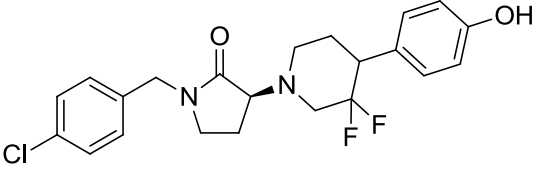
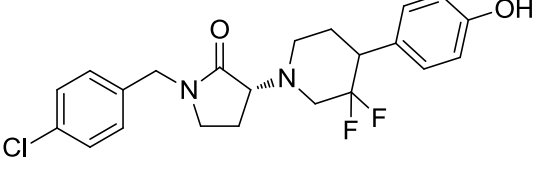
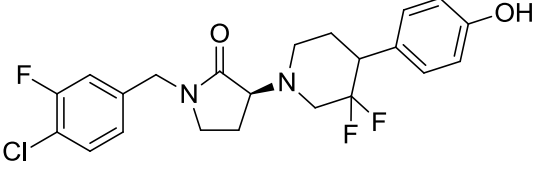
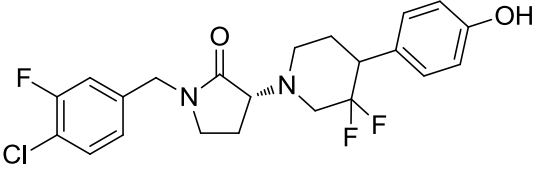
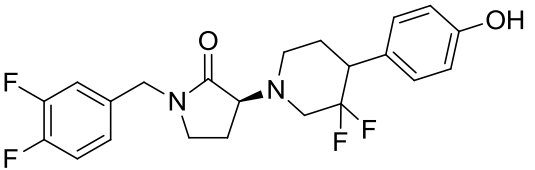
Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5		8.0
		33
10		27
15		190
20		40
25		560
		3.8

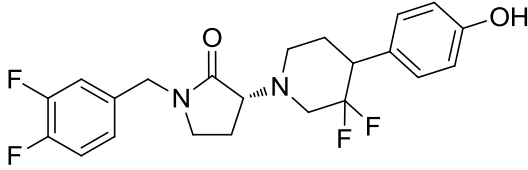
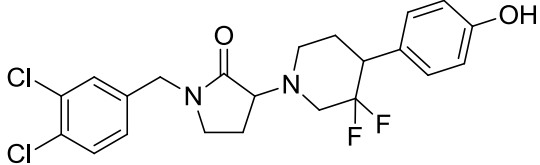
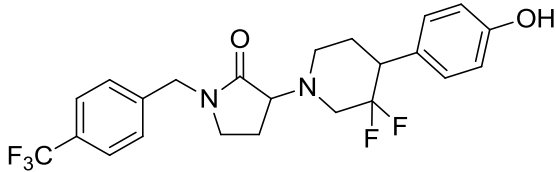
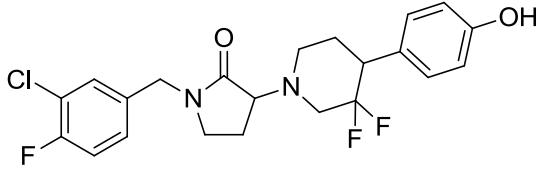
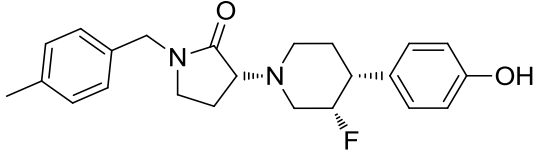
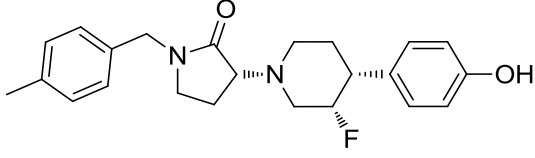
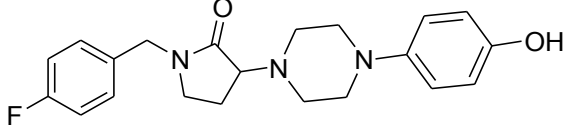
	Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5	82		860
	83		5.0
10	84		950
	85		23
15	86		78
	87		540
20	88		5.3

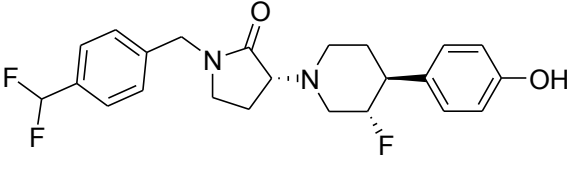
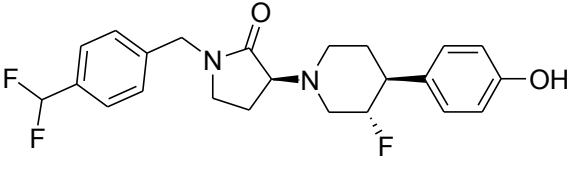
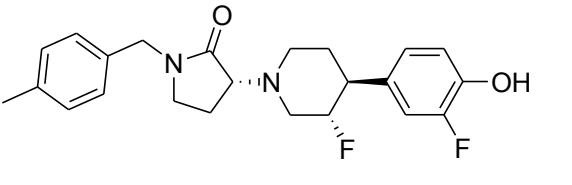
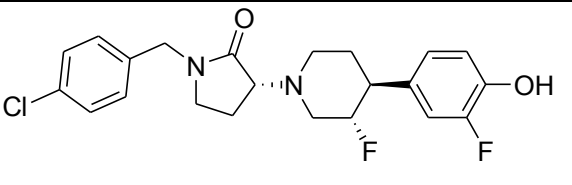
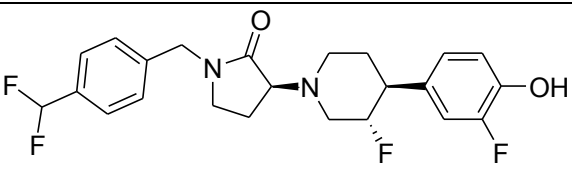
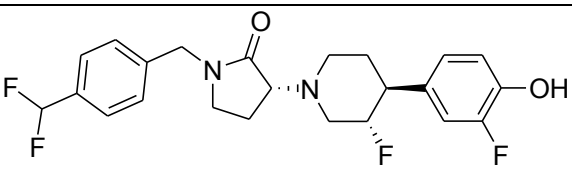
	Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5	89		200
10	90		77
15	91, P -1		76
15	91, P -2		14
20	92		59
20	93		67
25	94		390

	Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B
5	95, P -1		54
10	95, P -2		12
15	96, P -1		490
15	96, P -2		18
20	97		45
20	98		230
25	99, P -1		380

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 99, P-2		22
10 100		570
15 101, P-1		13
15 101, P-2		11
20 102, P-1		740
20 102, P-2		30
25 103		81

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 104		130
105		180
10 106, P-1		990
15 106, P-2		4.6
107, P-1		1200
20 107, P-2		7.7
108, P-1		1200

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 108, P-2		15
10 109		290
110		36
15 111		590
112, P-1		4.4
20 112, P-2		8.4
113		33

Ejemplo	Estructura	Unión de NR2B Ki, nM
5 114, P-1		3.5
10 114, P-2		180
15 115		2.7
15 116		2.0
20 117, P-1		79
20 117, P-2		2.9

Ensayo de ocupación ex vivo. Este ensayo demuestra que el compuesto del ejemplo 1 ocupa los receptores de subtipo NR2B residentes en el cerebro en animales después de la

dosificación. Ratones CD-1 machos de 7-9 semanas de edad fueron dosificados por vía intravenosa en un vehículo que consiste en 10% de dimetilacetamida, 40% de PEG-400, 30% de hidroxipropilbetaciclodextrina y 30% de agua con
5 compuestos experimentales y los cerebros anteriores se recolectaron 15 minutos después de la dosis por decapitación. Las muestras de cerebro se congelaron inmediatamente de forma rápida y se almacenaron a -80°C . Al día siguiente, las muestras de cerebro dosificadas se
10 descongelaron en hielo durante 15-20 minutos seguido por homogeneización usando un Polytron durante 10 segundos en solución amortiguadora de homogenización fría compuesto por 50 mM de KH_2PO_4 (pH ajustado a 7.4 con KOH), 1 mM de EDTA, 0.005% de Triton X 100 y cóctel de inhibidor de
15 proteasa (Sigma Aldrich). Los homogenatos crudos luego se homogeneizaron usando un homogeneizador Dounce y las alícuotas de membrana homogeneizadas de todos los animales se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80°C hasta posterior uso. El proceso completo de homogeneización se
20 realizó en hielo.

Para determinar la ocupación, los homogenatos de membrana se descongelaron primero en hielo y luego se homogeneizaron con aguja usando una aguja calibre 25. La membrana homogeneizada (6.4 mg/ml) se añadió a una placa
25 de 96 pozos seguido por adición de ^3H Ro 25-6981 (6 nM). La

mezcla de reacción se incubó durante 5 minutos en un agitador a 4°C y luego se recolectó en placas de filtro GF/B (tratada con 0.5% de PEI durante 1 hr a temperatura ambiente). Las placas de filtro se secaron a 50°C durante 5 20 min, se incubaron con microscint 20 durante 10 minutos y se leyeron en un TopCount (Perkin Elmer). Cada dosis o grupo de compuesto consistía en 4-5 animales. El grupo de control de animales se dosificó con vehículo solo. La membrana de cada animal se añadió por triplicado en cada 10 placa de ensayo. La unión no específica se determinó usando 10 µM de Ro 25-6981 añadido a los pozos que contenían homogenatos de membrana de animales dosificados con vehículo. Los recuentos/minuto específicos se convirtió en % de ocupación en cada dosis de un compuesto 15 para cada animal usando la siguiente ecuación:

% de ocupación (animal A)

$$= 100 - \frac{\text{CPM específico de animal A}}{\text{CPM promedio de grupo de control}} \times 100 =$$

Usando este procedimiento, el compuesto del ejemplo 20 46, P-4 muestra el 95% de ocupación del receptor NR2B después de una dosis de 3 mg/Kg i.v. Se determinaron niveles de fármaco por espectroscopia de masa de la manera usual. Los niveles de fármaco en plasma eran de 1106 nM en esta dosis y los niveles de fármaco en el tejido de 25 cerebro homogeneizado eran de 1984 nM. El compuesto de

ejemplo 114, P-1 mostró 97% de ocupación del receptor NR2B después de una dosis de 3 mg/Kg i.v. Los niveles de droga en plasma sanguíneo eran de 1800 nM en esta dosis y los niveles de droga en el tejido de cerebro homogeneizado
5 eran 2200 nM.

Ensayo de electrofisiología de hERG. Los compuestos experimentales se evaluaron respecto de la actividad de hERG en células HEK 293 que expresan establemente los canales de hERG usando la técnica de pinzamiento zonal.
10 Los cubreobjetos plaqueados con células que expresan hERG se colocaron en la cámara experimental y se perfundieron con una solución compuesta (en mM) por: 140 de NaCl, 4 de KCl, 1.8 de CaCl_2 , 1 de MgCl_2 , 10 de Glucosa, 10 de HEPES (pH 7.4, NaOH) a temperatura ambiente. Las pipetas de
15 parche de borosilicato tenían resistencias puntuales de 2-4 Mohms cuando se llenaban con una solución interna que 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 sujetaron a -80 mV en la configuración de celda completa
20 usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon instruments, Union City, CA) controlado por software pClamp (Axon instruments). Después de la formación de un gigasello, se aplicó repetidamente el siguiente protocolo de voltaje (0.05 Hz) para registrar corrientes de cola: el
25 Paso de despolarización de -80 mV a +20 mV durante 2

segundos seguido por una Paso de hiperpolarización a -65 mV (3 segundos) para producir corrientes de cola y luego, retroceso al potencial de mantenimiento. Los compuestos se aplicaron después de estabilización de la corriente de cola. Primero, las corrientes de cola se registraron en presencia de una solución extracelular sola (control) y, posteriormente, en solución extracelular con mayores concentraciones de compuesto. Cada concentración de compuesto se aplicó durante 2-5 minutos. El porcentaje de inhibición en cada concentración se calculó como reducción en la corriente de cola pico con respecto a la corriente de cola pico registrada en presencia de la solución de control. El análisis de datos se realizó con software hecho a medida. Los porcentajes de inhibición a diferentes concentraciones se graficaron para obtener una curva de concentración-respuesta, que luego se ajustó con una ecuación de cuatro parámetros para calcular el valor IC_{50} de hERG. Usando este procedimiento, el compuesto del ejemplo 46, P-4, es un pobre inhibidor del canal de hERG, con una $IC_{50} = 28 \mu M$. El compuesto de ejemplo 114, P-1, es un pobre inhibidor del canal de hERG, con una $IC_{50} = 13.5 \mu M$.

Ensayo de nado forzado del ratón (mFST). El ensayo de nado forzado (FST) es un modelo animal usado para evaluar los compuestos antidepresivos en estudios preclínicos. El FST

se llevó a cabo de modo similar al método de Porsolt et al. con modificaciones (Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch Int Pharmacodyn Thér 1977; 229:327-36). En este paradigma, se fuerza a que los ratones nacen en un cilindro inescapable relleno con agua. En estas condiciones, los ratones tratarán inicialmente de escapar y eventualmente desarrollarán un comportamiento de inmovilidad; este comportamiento se interpreta como una estrategia de superación del estrés pasiva o comportamiento tipo depresivo. Los tanques de nado se colocaron dentro de una bolsa hecha de plástico. Cada tanque se separó del otro por láminas de plástico opaco hasta la altura de los cilindros. Tres ratones se sometieron a ensayo a la vez. Se realizaron sesiones de nado durante 6 min colocando a los ratones en cilindros de vidrio individuales (46 cm de alto X 20 cm de diámetro) con agua (20 cm de profundidad, mantenidos a 24-25°C). En este nivel de agua, la cola del ratón no toca el fondo del recipiente. Se juzgó que el ratón estaba inmóvil siempre que quedara flotando pasivamente sin luchar en el agua y sólo haciendo aquellos movimientos necesarios para mantener su nariz/cabeza sobre el agua y mantenerla a flote. La duración de la inmovilidad se evaluó durante 6 min totales del ensayo y se expresaron como duración (seg)

de inmovilidad. Cada ratón se evaluó sólo una vez. Al final de cada sesión, los ratones se secaron con un paño seco y volvieron a su jaula de hogar colocada en una camisa térmica para evitar hipotermia. El agua se

5 reemplazó después de cada ensayo. Todas las sesiones de ensayo se registraron con una cámara de video (Sony Handycam, Modelo: DCR-HC38E; PAL) y la puntuación se realizó usando el software Forced Swim Scan, Versión 2.0 (Clever Systems Inc., Reston, VA, Estados Unidos; ver

10 Hayashi E, Shimamura M, Kuratani K, Kinoshita M, Hara H. Automated experimental system capturing three behavioral components during murine forced swim test. Life Sci. 2011 Feb 28;88(9-10):411-7 y Yuan P, Tragon T, Xia M, Leclair CA, Skoumbourdis AP, Zheng W, Thomas CJ, Huang R, Austin

15 CP, Chen G, Guitart X. Phosphodiesterase 4 inhibitors enhance sexual pleasure-seeking activity in rodents. Pharmacol Biochem Behav. 2011; 98(3):349-55). Para el ensayo de NCE: el compuesto de ensayo se administró en ratones 15 min antes de la sesión de nado por vía i.v. y

20 el tiempo de inmovilidad se registró por los siguientes 6 min. Al final del FST, los ratones se sometieron a eutanasia por método de decapitación rápida y se recolectaron muestras de plasma y cerebro y se almacenaron a menos de -80°C hasta ulterior análisis. En el ensayo de

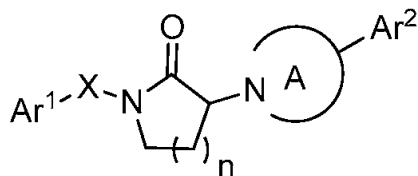
25 nado forzado de los ratones, el compuesto del ejemplo 1 se

dosificó por vía intravenosa en un vehículo de 30% de hidroxipropilbetaciclodextrina/70% de solución amortiguadora de citrato pH 4 a un volumen de dosificación de 5 mL/Kg. El compuesto de ejemplo 46, P-4, demostró una
5 reducción estadísticamente significativa en el tiempo de inmovilización a 1 mg/Kg en estas condiciones. Los niveles de droga eran de 268 +/- 128 nM en plasma y 749 +/- 215 nM en el cerebro con esta dosis. La ocupación del receptor NR2B se determinó como se informó con anterioridad y se
10 determinó que era del 73%. El compuesto del ejemplo 224, P-2 demostró una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de inmovilidad a 1 mg/Kg en estas mismas condiciones. Los niveles de fármaco eran de 360 nM en plasma. Se determinó que la ocupación del receptor NR2B
15 era del 79%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5



I

caracterizado porque:

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

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

X es un enlace o alquileno C₁-C₃;

15 n es 1 ó 2; y

el anillo A es azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo,
piperazinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo y está
sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados de halo,
alquilo, hidroxilo o alcoxi;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque n es 1 y el anillo A es piperidinilo
sustituido con 0-2 sustituyentes de halo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
25 caracterizado porque Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes

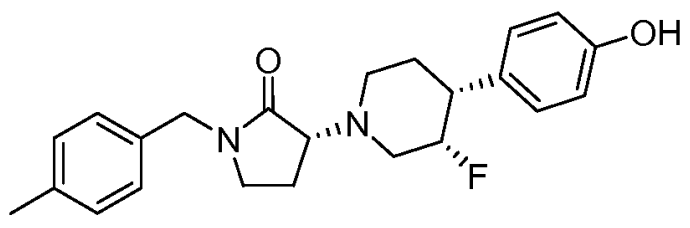
seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar^2 es p-hidroxifenilo.

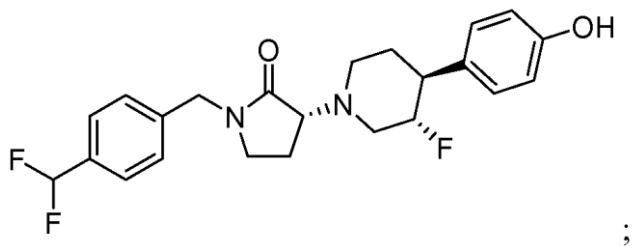
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es metileno.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es seleccionado del grupo que consiste de

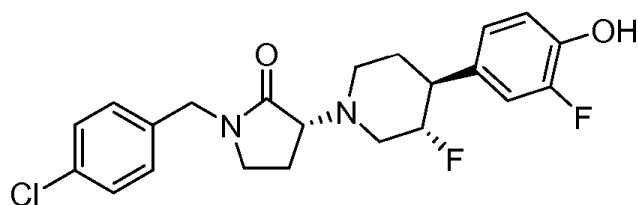
(R)-3-((3S,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



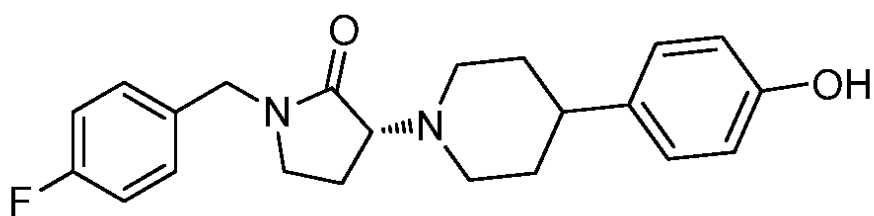
(R)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



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

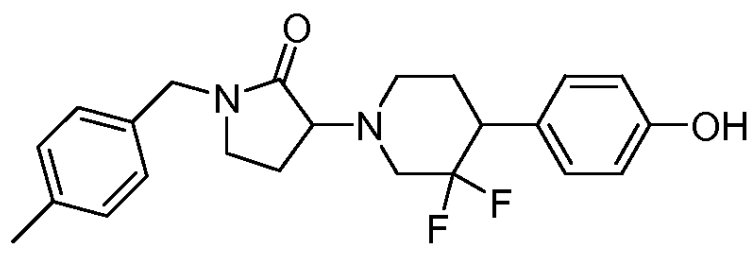


5 (*R*)-1-(4-fluorobencil)-3-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



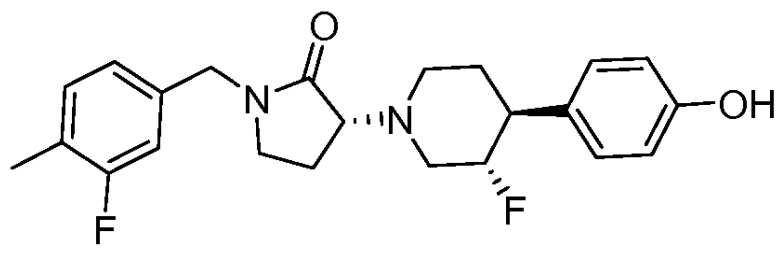
10

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



15

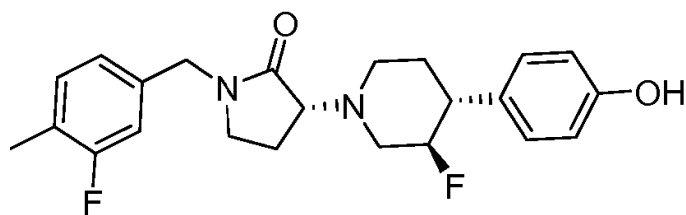
(*R*)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



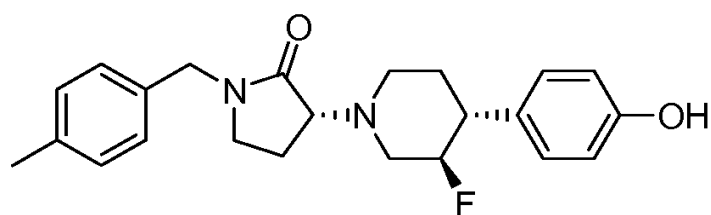
20

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

25

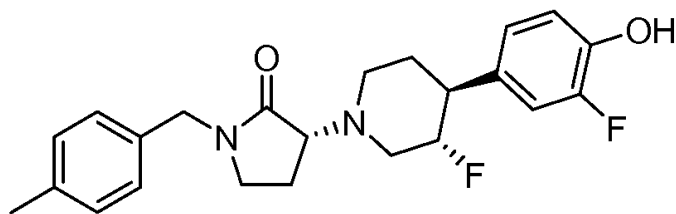


5 (R)-3-((3R,4R)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-ona



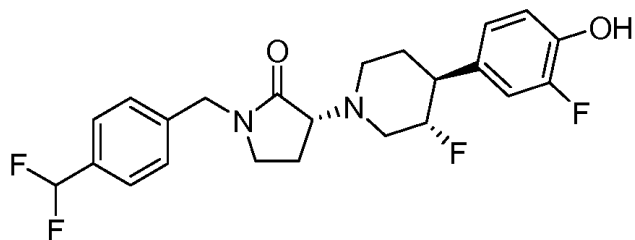
10 ;

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



15 ;

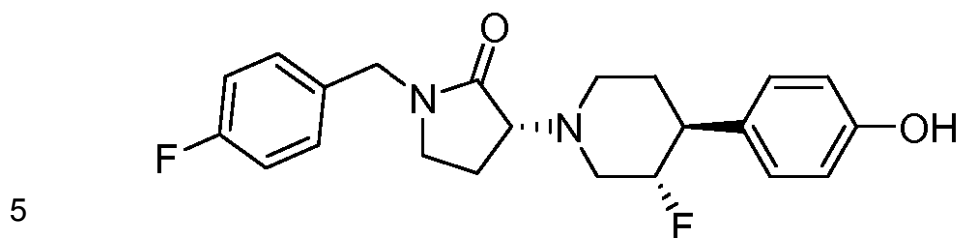
20 (R)-1-(4-(difluorometil)bencil)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



; y

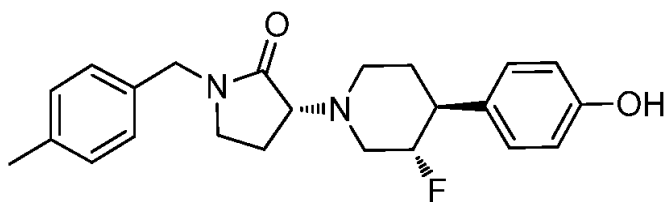
25 (R)-1-(4-fluorobencil)-3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(4-

metoxifenil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto caracterizado porque es de conformidad con la reivindicación 1: (R)-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)-1-(4-metilbencil)pirrolidin-2-
10 ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



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

9. Un método para el tratamiento de depresión,
20 enfermedad de Alzheimer, dolor neuropático o enfermedad de Parkinson, caracterizado porque comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9,
25 caracterizado porque es dirigido al tratamiento de depresión.

11. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque es dirigido al tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

12. El método de conformidad con la reivindicación 9,
5 caracterizado porque es dirigido al tratamiento de dolor neuropático.

RESUMEN DE LA INVENCION

La descripción se refiere generalmente a compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales, así como composiciones y métodos de uso de los compuestos. Los compuestos son

5 ligandos del receptor NR2B y pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central.