

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 665**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04780442 .2**

96 Fecha de presentación: **03.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1663971**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54

Título: **2-Carbonilamino-6-piperidinaminopiridinas sustituidas y 1-carbonilamino-3-piperidinaminobencenos sustituidos como agonistas de 5-HT1F**

30

Prioridad:
12.09.2003 US 502780 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2012

73

Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY
ELI LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72

Inventor/es:

**BLANCO-PILLADO, Maria-Jesus;
COHEN, Michael, Philip;
FILLA, Sandra, Ann;
HUDZIAK, Kevin, John;
KOHLMAN, Daniel, Timothy;
BENESH, Dana, Rae;
VICTOR, Frantz;
XU, Yao-Chang;
YING, Bai-Ping;
ZACHERL, DeAnna, Piatt;
ZHANG, Deyi y
MATHES, Brian Michael**

74

Agente/Representante:

Sugrañes Moliné, Pedro

ES 2 379 665 T3

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

DESCRIPCIÓN

2-Carbonilamino-6-piperidinaminopiridinas sustituidas y 1-carbonilamino-3-piperidinaminobencenos sustituidos como agonistas de 5-HT_{1F}.

5

Antecedentes de la invención

Hasta hace poco, las teorías en relación con la fisiopatología de la migraña han estado dominadas desde 1938 por el trabajo de Graham y Wolff. Arch. Neurol. Psychiatry, 39:737-63, 1938. Propusieron que la causa de la cefalea por migraña era la vasodilatación de los vasos extracraneales. Esta perspectiva estaba apoyada por el conocimiento de que los alcaloides del cornezuelo y el sumatriptán, un agonista de 5-HT₁ hidrófilo que no cruza la barrera hematoencefálica, inducen la contracción del músculo liso vascular cefálico y son eficaces en el tratamiento de la migraña. Humphrey, *et al.*, Ann. NY Acad Sci., 600: 587-600, 1990. Sin embargo, el trabajo reciente de Moskowitz ha mostrado que la aparición de cefaleas por migraña es independiente de los cambios del diámetro del vaso. Cephalalgia, 12:5-7, 1992.

10

15

Moskowitz ha propuesto que los desencadenantes actualmente desconocidos del dolor estimulan los ganglios del trigémino que inervan la vasculatura dentro del tejido cefálico, dando lugar a la liberación de neuropéptidos vasoactivos de los axones a la vasculatura. Después estos neuropéptidos liberados activan una serie de acontecimientos, una consecuencia de los cuales es el dolor. Esta inflamación neurogénica se bloquea mediante el sumatriptán y los alcaloides del cornezuelo mediante mecanismos que implican receptores de 5-HT, que se cree que están estrechamente relacionados con el subtipo 5-HT_{1D}, ubicado en las fibras trigeminovasculares. Neurology, 43 (supl. 3):S16-S20 1993. De hecho, el sumatriptán, tiene una alta afinidad por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, K_i = 10,3 nM y 5,1 nM, respectivamente, cuya actividad puede ser indicativa de actividad vasoconstrictora. El sumatriptán y compuestos similares avanzados previamente para el tratamiento de la migraña han tendido a seleccionarse basándose en esta actividad vasoconstrictora con las premisas de los modelos de la técnica anterior para la migraña.

20

25

La serotonina (5-HT) presenta una actividad fisiológica diversa mediada por al menos siete clases de receptores, de los cuales el más heterogéneo parece ser 5-HT₁. Kao y colaboradores aislaron un gen humano que expresa uno de estos subtipos de receptores 5-HT₁, denominado 5-HT_{1F}. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:408-412, 1993. Este receptor 5-HT_{1F} presenta un perfil farmacológico distinto de cualquier receptor serotoninérgico descrito hasta ahora. Se encontró que el sumatriptán, además de las fuertes afinidades mencionadas anteriormente por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, también tienen afinidad por el subtipo de receptor 5-HT_{1F}, con una K_i de aproximadamente 23 nM. Esto sugiere un posible papel para el receptor 5-HT_{1F} en la migraña.

30

35

Posteriormente, se han desarrollado diversos agonistas del receptor 5-HT_{1F} que han mostrado una selectividad relativa para la subclase de receptor 5-HT_{1F} y se ha demostrado que una selectividad de este tipo generalmente reduce la actividad vasoconstrictora característica de otros compuestos avanzados como agentes potenciales para el tratamiento de la migraña y trastornos asociados.

40

Entre estos agonistas del receptor 5-HT_{1F} están incluidos los compuestos dados a conocer en los siguientes:

las patentes estadounidenses 5.708.187 y 5.814.653, que describen una familia de 6-sustituido-3-amino(alquil)-tetrahydrocarbazoles y 7-sustituido-4-amino(alquil)ciclohepta[7,6b]indoles;

45

los documentos U.S. 5.521.196, U.S. 5.721.252, U.S. 5.521.197 y WO 96/29075, que describen diversas familias de piperidin-3-il-indoles 5-sustituidos y 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il-indoles 5-sustituidos;

50

el documento WO 97/13512 que describe una familia de 3-aminoetilindoles 5-sustituidos;

el documento WO 98/46570 que describe una familia de indoles 5-sustituidos, pirrolo[3,2-b]piridinas, benzofuranos y benzotiofenos, que tienen la posición 3 sustituida con octahidroindolizínilo, octahidro-2H-quinolizínilo, decahidropirido[1,2-a]azepínilo, 1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizínilo, 1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2H-quinolizínilo o 1,4,6,7,8,9,10,10a-octahidropirido[1,2-a]azepínilo;

55

los documentos WO 98/20875 y WO 99/25348 que describen dos familias de piperidin-3-il-azaindoles 5-sustituidos y 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il-azaindoles 5-sustituidos;

60

el documento WO 00/00487 que describe una familia de benzotiofenos, benzofuranos, azaindoles y (piperidin-3-il o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)indoles 5-sustituidos;

el documento WO 98/08502 que describe una familia de 8-sustituido-1,2,3,4-tetrahydro-2-dibenzofuranaminas y 9-

sustituido-2-aminociclohepta[b]benzofuranos;

el documento WO 98/55115 que describe una familia de 3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-6-carboxamidas y 4-amino-10H-ciclohepta[7,6-b]indol-7-carboxamidas;

el documento WO 98/15545 que describe una familia selecta de benzofuranos e indoles 3,5-disustituídos;

el documento WO 00/00490 que describe una familia de benzotiofenos, benzofuranos, azaindoles y (piperidin-3-il o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)indoles 5-alil-sustituídos;

el documento WO 00/47559 que describe una familia de 4-(3-sustituido-benzoil)piperidinas;

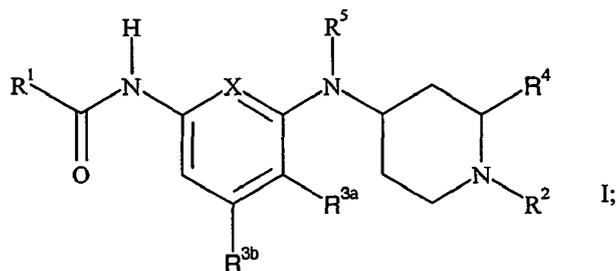
el documento WO 00/50426 que describe una familia de azabenzofuranos 3,5-disustituídos; y

el documento WO 00/34266 que describe una familia de 3-heteroaril-5-(2-(aril o heteroaril)-2-oxoetil)indoles.

La investigación continuada ha dado ahora sorprendentemente un clase nueva e inesperada de agonistas de 5-HT_{1F} selectivos novedosos que tienen propiedades químicas y de unión a receptor distintas, que inhiben la extravasación de péptidos, mientras que evitan una actividad vasoconstrictora significativa y, por tanto, son útiles para el tratamiento de la migraña y otros trastornos asociados al receptor 5-HT_{1F}.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de 2-carbonilamino-6-piperidinaminopiridinas sustituidas y 1-carbonilamino-3-piperidinaminobencenos sustituidos de fórmula general I:



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que;

X es -C(R^{3c})= o -N=;

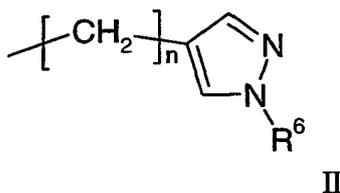
R¹ es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, en los que el heterociclo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, tiofenilo y furanilo, y en los que fenilo sustituido significa que el resto de anillo está:

i. sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno; o

ii. sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo y ciano; y

en los que heterociclo sustituido significa que el resto de anillo está monosustituido con halógeno;

R² es hidrógeno, n-alquilo C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, o un grupo de fórmula II



R^{3a}, R^{3b} y, cuando X es -C(R^{3c})=, R^{3c}, son cada uno independientemente hidrógeno, flúor o metilo, siempre que no más de uno de R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o metilo, siempre que cuando R^{3a} es distinto de hidrógeno, R⁵ sea hidrógeno;

5 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

n es un número entero desde 1 hasta 6 inclusive.

10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas adaptadas para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales y/o para el tratamiento o la prevención de la migraña en mamíferos, particularmente seres humanos, que contienen un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Además, la presente invención se refiere a un método para activar receptores 5-HT_{1F} en mamíferos, particularmente seres humanos, que comprende administrar a un mamífero que necesita una activación de este tipo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Además, la presente invención se refiere a un método para inhibir la extravasación de proteínas neuronales en mamíferos, particularmente seres humanos, que comprende administrar a un mamífero que necesita una inhibición de este tipo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir la migraña en mamíferos, particularmente seres humanos, que comprende administrar a un mamífero que necesita un tratamiento o una prevención de este tipo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como medicamento, y en particular un medicamento adaptado para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales y/o para el tratamiento o la prevención de la migraña en mamíferos, particularmente seres humanos. Es decir, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales y/o para el tratamiento o la prevención de la migraña en mamíferos, particularmente en seres humanos.

35 Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de uno o más compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales y/o para el tratamiento o la prevención de la migraña en mamíferos, particularmente en seres humanos.

40 Además, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos mediados por 5-HT_{1F} que comprenden administrar a un mamífero que necesita un tratamiento o una prevención de este tipo, particularmente un ser humano, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones preferidas, el trastorno mediado por 5-HT_{1F} es la extravasación de proteínas neuronales y/o la migraña.

Descripción detallada de la invención

50 La siguiente descripción detallada se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica a poner en práctica la presente invención. Aún así, no debe interpretarse que la siguiente descripción limita indebidamente la presente invención porque pueden realizarse modificaciones y variaciones en las realizaciones comentadas en el presente documento por los expertos habituales en la técnica sin apartarse del espíritu o el alcance del presente descubrimiento de la invención. Se contempla que tales modificaciones y variaciones están dentro del alcance de la invención.

55 Una realización de la presente invención es un método para aumentar la activación de los receptores 5-HT_{1F}, mientras que evita la actividad vasoconstrictora, para tratar una variedad de trastornos que se han vinculado a una disminución de la neurotransmisión de la serotonina en mamíferos. Entre estos trastornos se incluyen migraña, dolor general, neuralgia del trigémino, dolor de dientes o dolor por disfunción de la articulación temporomandibular, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, depresión, trastornos del sueño, síndrome de fatiga crónica, síndrome premenstrual o síndrome de fase lútea tardía, síndrome postraumático, pérdida de la memoria, demencia incluyendo demencia del envejecimiento, fobia social, autismo, trastorno de hiperactividad con

déficit de atención, trastornos de comportamiento disruptivo, trastornos del control de impulsos, trastorno límite de la personalidad, trastorno obsesivo compulsivo, eyaculación precoz, disfunción eréctil, bulimia, anorexia nerviosa, alcoholismo, abuso del tabaco, mutismo y tricotilomanía. Los compuestos de esta invención también son útiles como tratamiento profiláctico para la migraña. Cualquiera de estos métodos emplea un compuesto de fórmula I. En realizaciones preferidas, el mamífero que va a tratarse mediante la administración de los compuestos de fórmula I es un ser humano.

En los casos en los que los trastornos que pueden tratarse mediante agonistas de serotonina se conocen por clasificaciones establecidas y aceptadas, pueden encontrarse sus clasificaciones en diversas fuentes. Por ejemplo, en la actualidad, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. Además, la clasificación internacional de enfermedades, décima revisión (ICD-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto reconocerá que hay nomenclaturas, nosología y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en los documentos DSM-IV e ICD-10, y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso médico-científico.

El uso de un compuesto de fórmula I para la activación del receptor 5-HT_{1F}, para la inhibición de la extravasación de péptidos neuronales, en general o debido a la estimulación de los ganglios del trigémino específicamente, y/o para el tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente, son todas realizaciones de la presente invención. En una realización preferida, la invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un mamífero, como por ejemplo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. En otra realización preferida, la invención proporciona un método para la prevención de la migraña en un mamífero, como por ejemplo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Asimismo, el uso de un compuesto de fórmula I, o una combinación de más de un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento para la activación del receptor 5-HT_{1F}, para la inhibición de la extravasación de péptidos neuronales, en general o debido a la estimulación de los ganglios del trigémino específicamente, y/o para el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos anteriormente, son todas realizaciones de la presente invención.

Los términos químicos generales usados por todo el documento tienen sus significados habituales. El término "n-alquilo C₁-C₃" se refiere a metilo, etilo y n-propilo. El término "alquilo C₁-C₃" se refiere a metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a todos los grupos alquilo ramificados y no ramificados que tienen desde uno hasta seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cicloalquilalquilo se refiere a un resto cicloalquilo unido a través de una cadena n-alquilo, como por ejemplo, pero sin limitarse a, "cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃", que se refiere a un resto cicloalquilo C₃-C₆ unido a través de una cadena n-alquilo de 1 a 3 carbonos.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferidos son flúor, cloro y bromo. Grupos halógeno más preferidos son flúor y cloro.

En una realización, los heterociclos incluyen piridinilo, tiofenilo y furanilo.

En otra realización, las sustituciones preferidas para "fenilo sustituido" incluyen sustitución con uno o tres sustituyentes halógeno seleccionados independientemente; o sustituidos con de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo y ciano.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen tal como sigue:

BINAP significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

DMF significa N,N-dimetilformamida.

DMSO significa dimetilsulfóxido.

Pd₂(dba)₃ significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0).

Pd(OAc)₂ significa diacetato de paladio.

THF significa tetrahidrofurano.

El término "grupo protector de amino" tal como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a un sustituyente empleado comúnmente para bloquear o proteger la funcionalidad amino mientras que se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores de amino incluyen el grupo formilo, el grupo tritilo, el grupo ftalimido, el grupo acetilo, el grupo tricloroacetilo, los grupos cloroacetilo, bromoacetilo y yodoacetilo, grupos de bloqueo de tipo uretano tales como benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), t-butoxicarbonilo (t-BOC) y similares; y grupos protectores de amino similares. La especie del grupo protector de amino empleadas no es crítica siempre que el grupo amino derivatizado sea estable en las condiciones de reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula y pueda eliminarse en el punto apropiado sin alterar el resto de la molécula. La selección y el uso (adicción y eliminación posterior) de grupos protectores de amino se conocen bien dentro de la habilidad habitual de la técnica. Ejemplos adicionales de los grupos a los que se hace referencia mediante los términos anteriores se describen en T.W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1999, capítulo 7, denominado a continuación en el presente documento "Greene".

El término "farmacéutico(a)" o "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa en el presente documento como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no perjudicial para el receptor.

Por "composición farmacéutica" se entiende adicionalmente que el portador, disolvente, excipientes y sal deben ser compatibles con el principio activo de la composición (por ejemplo un compuesto de fórmula I). Los expertos habituales en la técnica entienden que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son generalmente intercambiables, y se usan así para los fines de esta solicitud.

El término "sal de adición de ácido" se refiere a una sal de un compuesto preparada por la reacción del compuesto con un ácido mineral u orgánico. Los compuestos de la presente invención forman sales de adición de ácido farmacéuticamente estables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan con frecuencia en química farmacéutica. Tales sales también son realizaciones de esta invención. Una "sal de adición (de ácido) farmacéuticamente aceptable" se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como se conoce bien en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables mostradas a modo de ejemplo en Berge, S.M, Bighley, L.D. y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66: 1, (1977), que son bien conocidas para los expertos en la técnica.

Los ácidos inorgánicos empleados comúnmente para formar tales sales incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos empleados comúnmente para formar tales sales incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son, por tanto, el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares. Se conoce bien que tales compuestos pueden formar sales en diversas razones molares para proporcionar por ejemplo las sales de hemiacido, monoácido, diácido, etc.

El término "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que puede activar receptores 5-HT_{1F} y/o inhibir la extravasación de proteínas neuronales.

El término "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactantes produciendo un medio en el que efectuar la reacción deseada.

Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Como tales, todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Cuando se identifican las estereoquímicas específicas en esta solicitud, se usan las designaciones de Cahn-Prelog-Ingold de (R) y (S) y la designación cis y trans de estereoquímica relativa para referirse a isómeros específicos y su estereoquímica relativa. Aunque se contemplan todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, dentro de la presente invención, realizaciones preferidas son enantiómeros individuales y diastereómeros individuales.

Mientras que todos los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas de 5-HT_{1F}, se prefieren determinadas clases, como por ejemplo, compuestos que tienen cualquiera de las siguientes selecciones de

sustituyentes enumeradas: compuestos en los que

- 1) R¹ es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;
- 5 2) R¹ es fenilo sustituido;
- 3) R¹ es fenilo mono o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁, alcoxilo C₁, trifluorometilo, trifluorometoxilo y ciano;
- 10 4) R¹ es fenilo mono o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, alcoxilo C₁, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- 5) R¹ es fenilo mono o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- 15 6) R¹ es fenilo mono, di o trihalosustituido;
- 10) R¹ es un heterociclo sustituido o no sustituido en el que el heterociclo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, tiofenilo y furanilo;
- 20 11) R¹ es heterociclo mono, di o trihalosustituido, seleccionándose cada grupo halógeno independientemente;
- 14) R¹ es heterociclo monohalosustituido;
- 25 15) R¹ es heterociclo no sustituido;
- 21) R² es hidrógeno o n-alquilo C₁-C₃;
- 22) R² es hidrógeno o metilo;
- 30 23) R² es pirazolilalquilo o pirazolilalquilo N-sustituido;
- 24) R² es pirazol-4-il-etilo;
- 35 25) R² es 1-(alquil C₁-C₃)pirazol-4-il-etilo;
- 26) R² es ciclopropilmetilo;
- 27) R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, si está presente, son cada uno hidrógeno;
- 40 28) uno de R^{3b} o R^{3c}, si está presente, es flúor;
- 31) R⁵ es hidrógeno;
- 45 32) R⁵ es metilo;
- 33) R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, si está presente, son hidrógeno o flúor, siempre que no más de uno de R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno;
- 50 36) R^{3b} y R^{3c}, si está presente, son hidrógeno o flúor, siempre que no más de uno de R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno;
- 37) R² es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, si está presente, son cada uno hidrógeno o flúor, siempre que no más de uno de R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno;
- 55 38) R¹ es fenilo mono, di o trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, alcoxilo C₁, trifluorometilo y trifluorometoxilo; R² es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, si está presente, son cada uno hidrógeno o flúor, siempre que no más de uno de R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno;
- 60 39) R¹ es fenilo mono, di o trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, R² es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, si está presente, son cada uno hidrógeno o flúor, siempre que no más de uno de R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno,

41) R^1 es un heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiofenilo y furanilo, R^2 es hidrógeno o metilo, R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} , si está presente, son cada uno hidrógeno o flúor, siempre que no más de uno de R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno.

5 Se entenderá que las clases anteriores pueden combinarse para formar clases preferidas adicionales, como por ejemplo la combinación de selecciones preferidas para dos o más sustituyentes. Ejemplos ilustrativos de combinaciones de clases preferidas que forman clases preferidas adicionales son:

10 42) la combinación de una cualquiera de las clases preferidas 1) a 20) con una cualquiera de las clases preferidas 21) a 26);

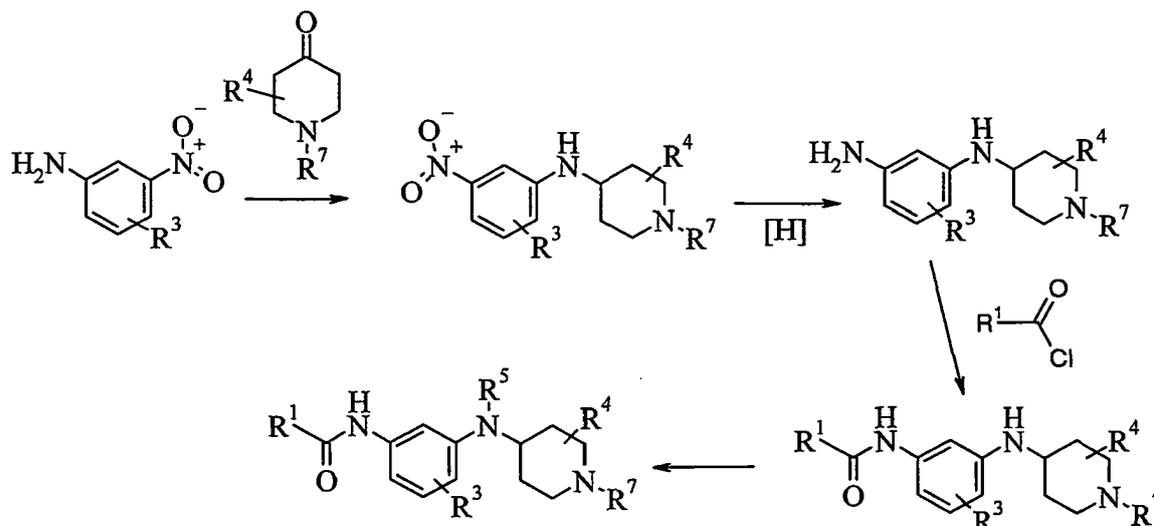
43) la combinación de una cualquiera de la clase preferida 42) con la clase preferida 27) o 28);

15 45) la combinación de una cualquiera de las clases preferidas 42), 43) o 44) con la clase preferida 31) o 32);

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a través de varias rutas alternativas. Los esquemas 1-7 se refieren a la síntesis de compuestos en los que X es $-C(R^{3c})=$. Los esquemas 8 y 9 se refieren a la síntesis de compuestos en los que X es $-N=$. En la técnica se conocen bien condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas y las sustituciones apropiadas de disolventes o co-reactivos están dentro de la habilidad de la técnica. Asimismo, los expertos en la técnica apreciarán que pueden aislarse y/o purificarse productos intermedios sintéticos mediante diversas técnicas bien conocidas según se necesite o desee, y que frecuentemente, será posible usar diversos productos intermedios directamente en etapas sintéticas posteriores con poca o ninguna purificación. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son tal como se definieron previamente, y todos los reactivos se conocen bien y se aprecian en la técnica.

25

Esquema 1:



30 Pueden sintetizarse compuestos de la presente invención en los que X es $-CH=$ mediante métodos según el esquema 1, anterior, en el que R^7 es n-alquilo C_1-C_3 , cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_3 , o un grupo de fórmula II, anterior, o un grupo protector de nitrógeno adecuado. El esquema comprende una aminación reductora de un 3-aminonitrobenzono opcionalmente R^3 -sustituido con el reactivo de piperidin-4-ona apropiado, seguida por la reducción del grupo nitro, y finalmente la acilación de la amina primaria con el cloruro de R^1 -acilo apropiado.

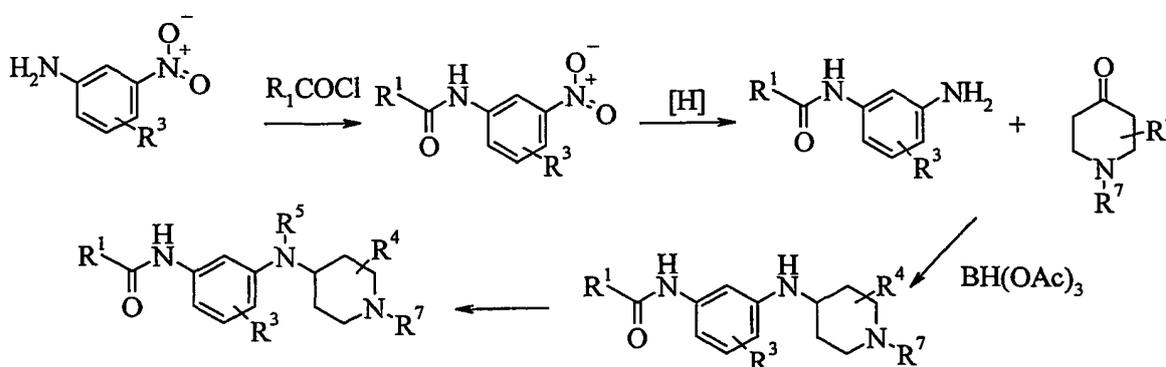
35 Opcionalmente, entonces puede realizarse otra aminación reductora para obtener compuestos en los que R^5 es distinto de hidrógeno. Cuando R^7 es un grupo protector, la eliminación del grupo protector proporciona compuestos de la presente invención en los que R^2 es hidrógeno. Compuestos adicionales en los que R^2 es distinto de hidrógeno pueden prepararse, entonces, de manera directa mediante la alquilación del nitrógeno de piperidinilo.

40 La aminación reductora de 3-aminonitrobenzono con el reactivo de piperidin-4-ona apropiado puede realizarse en un disolvente inerte como diclorometano, THF, tolueno o similares, a temperaturas normalmente entre de manera aproximada $0-40^\circ\text{C}$ en presencia de un borohidruro tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o similares. Preferiblemente, la reacción se realiza en diclorometano a temperatura ambiental en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio. La reducción de la función nitro mediante hidrogenación

catalítica en presencia de Pd/C se realiza en un disolvente apropiado, tal como metanol, etanol, isopropanol o similares, a temperaturas normalmente entre de manera aproximada 20-40°C. Preferiblemente, la hidrogenación se realiza en metanol a temperatura ambiental. Finalmente, la acilación de la amina primaria se lleva a cabo con un exceso del cloruro de ácido, normalmente entre aproximadamente 1,1-1,3 equivalentes, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, base de Hunig o similares, en un disolvente apropiado tal como THF, CH₂Cl₂, diétil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, dioxano, DMF, tolueno, acetato de etilo, acetona o similares, a temperaturas normalmente entre de manera aproximada 0 - 40°C. Preferiblemente, la acilación se realiza en THF, acetona o acetato de etilo con 1,1 equivalentes del cloruro de ácido a temperatura ambiental en presencia de 2,2 equivalentes de trietilamina.

Pueden prepararse compuestos en los que R⁵ es alquilo C₁ mediante aminación reductora con el aldehído apropiado, en presencia de un ácido orgánico y un borohidruro adecuado. Preferiblemente, esta segunda aminación se realiza en metanol, con ácido acético y cianoborohidruro de sodio a temperatura ambiental.

Esquema 2:



Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de la presente invención en los que X es -CH= mediante métodos según el esquema 2, anterior, en el que la condensación del 3-aminonitrobenzato opcionalmente R³-sustituido con el cloruro de R¹-acilo se lleva a cabo en primer lugar, seguida por la reducción del grupo nitro y la aminación reductora con el reactivo de piperidin-4-ona apropiado. Tal como en el esquema 1, pueden obtenerse compuestos en los que R⁵ es distinto de hidrógeno a través de otra aminación reductora en el nitrógeno conector. También como en el esquema 1, en el que R⁷ es un grupo protector, la eliminación del grupo protector proporciona compuestos de la presente invención en los que R² es hidrógeno. Compuestos adicionales en los que R² es distinto de hidrógeno pueden prepararse, entonces, de manera directa mediante alquilación del nitrógeno de piperidino.

Normalmente, se combina el 3-aminonitrobenzato opcionalmente R³-sustituido con un disolvente apropiado, tal como dioxano, piridina, THF, N,N-dimetilacetamida o similares. Se trata la mezcla con el cloruro de ácido apropiado (de 1,0 a 2,0 equivalentes). Se agita la reacción durante entre aproximadamente 2-48 h a entre aproximadamente 0-40°C, es decir, temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se transfiere la mezcla de reacción a acetato de etilo u otro disolvente adecuado y se lava sucesivamente con HCl acuoso (1 N), NaOH acuoso (1 N), NaCl acuoso saturado. Procedimientos de tratamiento final normales en la fase orgánica proporcionan el producto intermedio de benzamida.

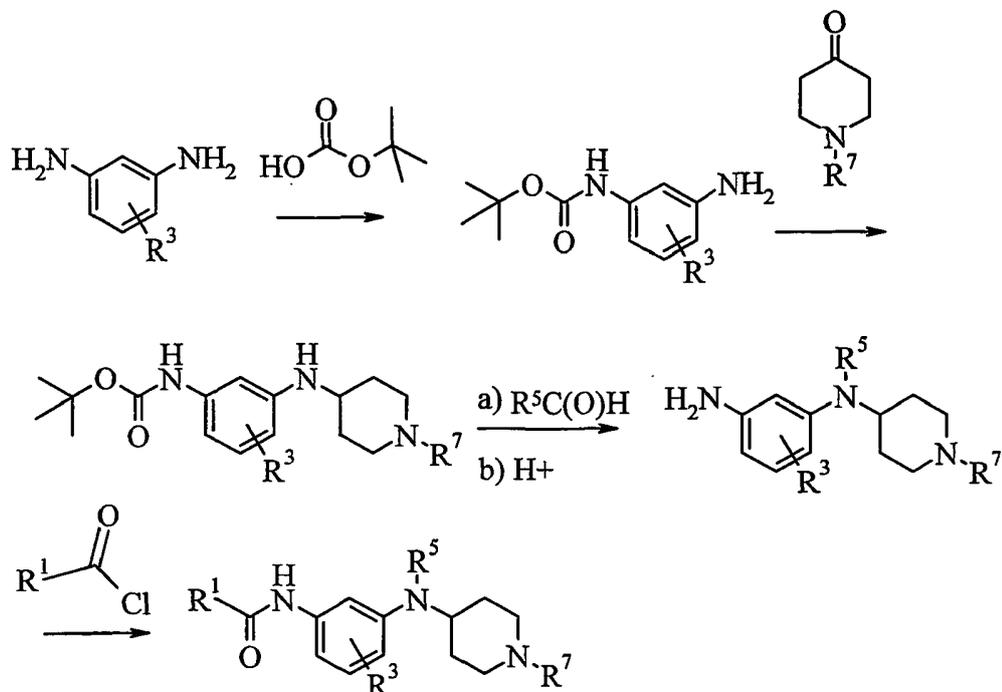
Se añade el producto intermedio de benzamida a una disolución caliente (aproximadamente 35-70°C, por ejemplo aproximadamente 55°C) de SnCl₂·2H₂O en etanol. Se añade HCl concentrado y luego se agita y se calienta la mezcla a entre aproximadamente 50 - 65°C, por ejemplo aproximadamente 60°C, durante entre aproximadamente 20 - 60 min., por ejemplo aproximadamente 30 min. Se enfría la mezcla de reacción y luego se basifica la mezcla hasta aproximadamente pH 14 con NaOH acuoso. Se extrae el producto con un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo o similares. Procedimientos de tratamiento final normales en las fases orgánicas combinadas proporcionan el producto intermedio de aminobenzamida.

Se agita una mezcla del producto intermedio de aminobenzamida, 4-piperidona N-protegida y tamiz molecular en polvo (4 Å), en un disolvente apropiado tal como THF, dicloroetano, cloruro de metileno o similares, bajo una atmósfera inerte. Se añade ácido acético glacial. Tras entre aproximadamente 1-8 h, por ejemplo aproximadamente 1 h, se añade NaBH(OC(O)CH₃)₃. Se deja que la mezcla reaccione durante aproximadamente 8-24 h, a aproximadamente 0°C-40°C, por ejemplo aproximadamente temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetato de etilo o similares, y se lava con NaOH acuoso. Procedimientos de tratamiento final normales en la fase orgánica proporcionan la piperidinilbenzamida deseada.

Tal como en el esquema 1, el nitrógeno conector puede estar sustituido opcionalmente si se desea proporcionar compuestos en los que R^5 es distinto de hidrógeno.

Esquema 3:

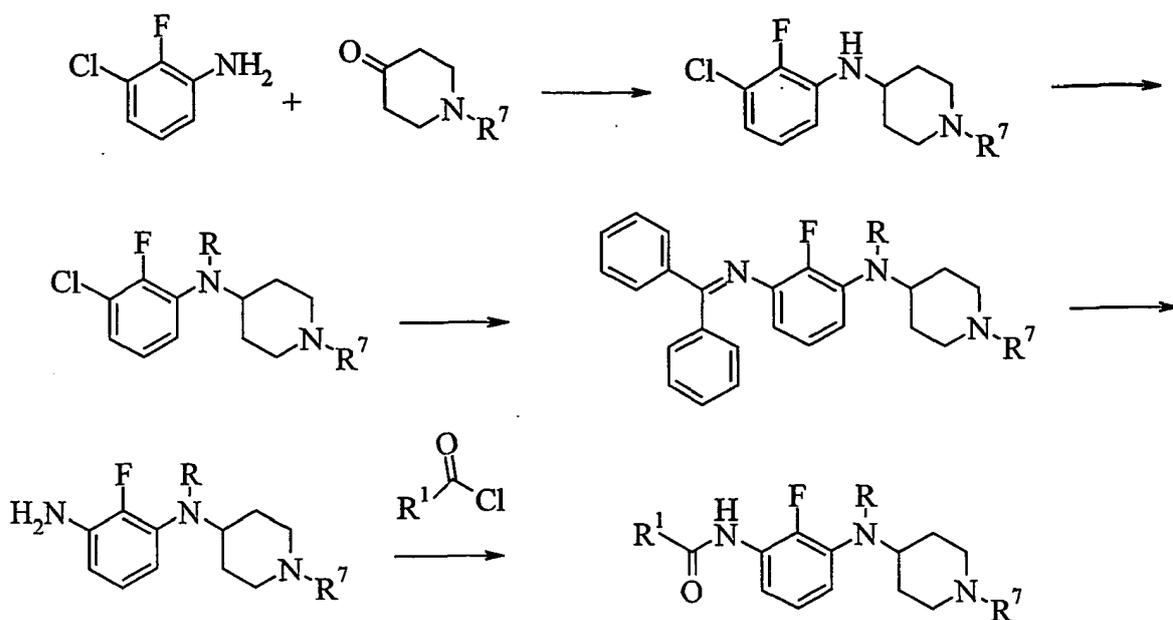
5



También pueden sintetizarse compuestos de la presente invención en los que X es $-CH=$ mediante métodos según el esquema 3, anterior, que comprende protección de un grupo amino de 1,3-diaminobenceno, aminación reductora con un reactivo de piperidin-4-ona apropiado, desprotección y finalmente acilación de la amina primaria con un cloruro de R^1 -acilo apropiado. Las condiciones de reacción son similares a aquéllas en los esquemas 1 y 2 anteriores. Obsérvese también que la sustitución del nitrógeno conector puede realizarse antes o después de la etapa de acilación, según se desee.

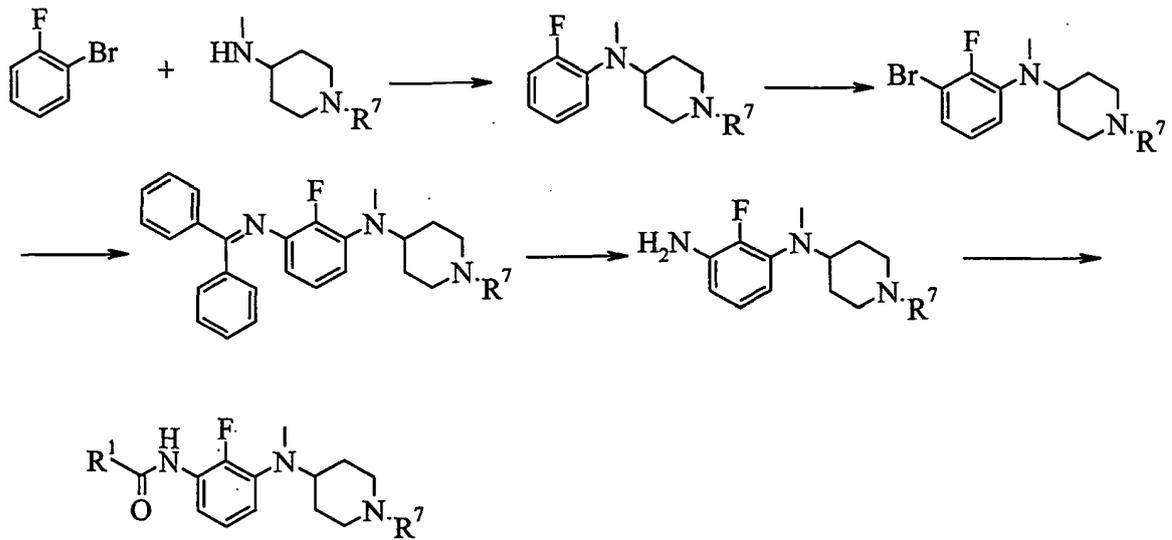
Esquema 4:

15



5 Pueden sintetizarse compuestos de la presente invención en los que R^{3c} es flúor tal como se muestra en el esquema 4. Una aminación reductora inicial de 3-amino-1-cloro-2-fluorobenceno con una 4-piperidona sustituida apropiadamente va seguida por la conversión del grupo cloro en un grupo amino y la condensación posterior con el compuesto haluro de R^1 -acilo apropiado. Las condiciones de reacción son similares a aquellas en los esquemas 1 - 3 anteriores. Obsérvese también que la sustitución del nitrógeno conector puede realizarse antes o después de la etapa de acilación, según se desee.

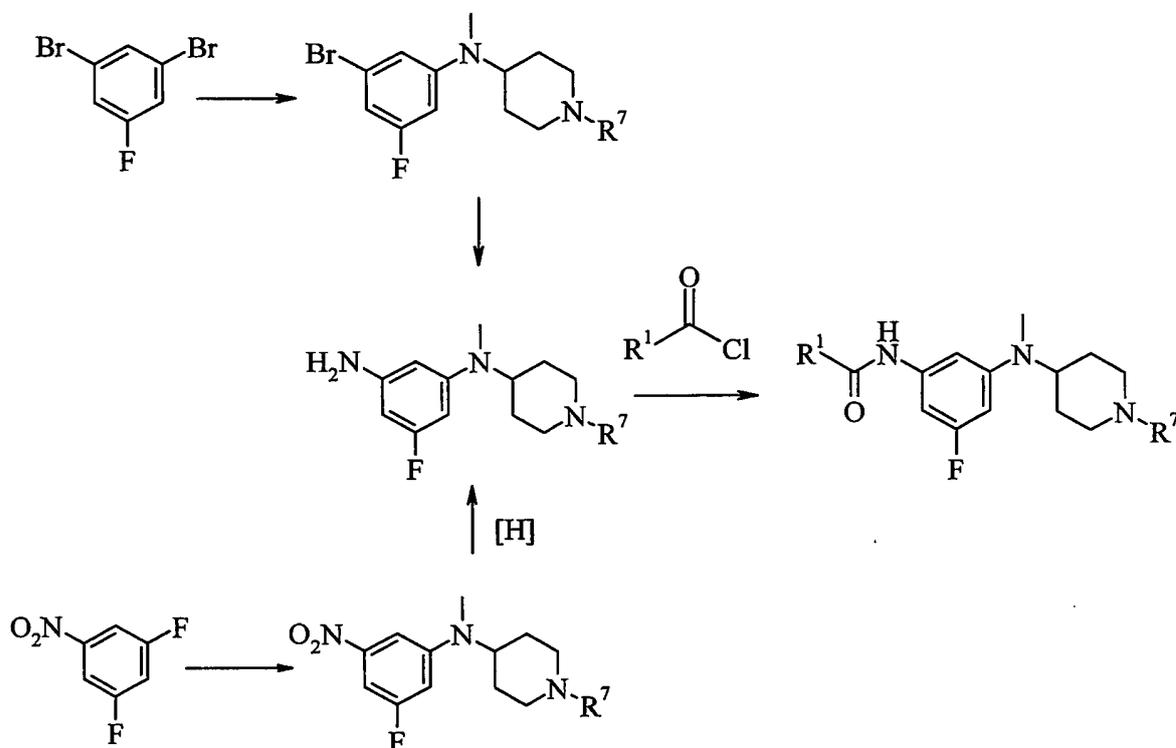
Esquema 5:



10

15 Pueden sintetizarse compuestos en los que R^{3c} es flúor y R^5 es alquilo C_1 tal como se muestra en el esquema 5 que muestra R^5 = metilo como ejemplo. Una condensación inicial de 1-bromo-2-fluorobenceno con una 4-aminopiperidina sustituida apropiadamente va seguida por la halogenación del anillo de bencilo, la conversión del grupo halógeno en un grupo amino y la condensación posterior con el compuesto de haluro de R^1 -acilo apropiado.

Esquema 6:



- 5 Pueden sintetizarse compuestos de la presente invención en los que R^{3b} es flúor y R⁵ es C₁ alquilo tal como se muestra en el esquema 6 que muestra R⁵ = metilo como ejemplo. Una condensación inicial de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno con una 4-aminopiperidina sustituida apropiadamente va seguida por la conversión del grupo bromo restante en un grupo amino y la condensación posterior con el compuesto de haluro de R¹-acilo. Alternativamente, puede usarse 1,3-difluoro-5-nitrobenzeno en la condensación inicial con una 4-aminopiperidina sustituida apropiadamente, seguida por la reducción del grupo nitro a un grupo amino y la posterior condensación con el compuesto de haluro de R¹-acilo apropiado.

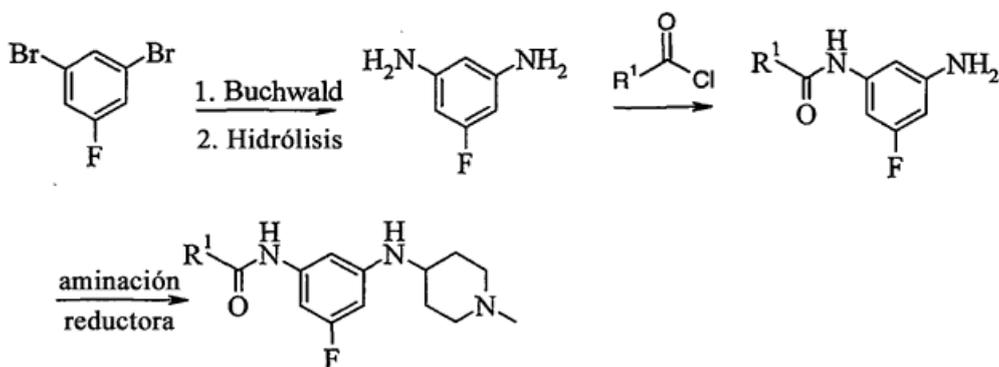
Normalmente, se combina el 1,3-dibromo-5-fluorobenceno disuelto en un disolvente apropiado, tal como tolueno, benceno o similares, con metil-(1-metilpiperidin-4-il)amina, t-butóxido de sodio, Pd₂dba₃ y BINAP, y se calienta, tal como por ejemplo, entre 50°C y 100°C, por ejemplo aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 1-3 h, por ejemplo aproximadamente 2 h. Se extingue la reacción, tal como por ejemplo mediante la adición de agua u otros medios adecuados. El producto intermedio de (3-bromo-5-fluorofenil)-metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amina puede someterse a tratamiento final mediante procedimientos comunes, tal como por ejemplo, eliminación de disolvente, procedimientos de extracción y/o purificación adicional mediante cromatografía, etc.

Entonces, se amina el producto intermedio de (3-bromo-5-fluorofenil)-metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amina en el benzo en posición 3, tal como por ejemplo, haciendo reaccionar el producto intermedio con BINAP, Pd₂dba₃, benzhidrilidenamina y t-butóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o similares, bajo una atmósfera inerte durante aproximadamente 1-3 h, por ejemplo aproximadamente 2 h, a aproximadamente de 50°C a 100°C, por ejemplo aproximadamente 80°C. Se trata el producto intermedio resultante con HCl 1 M o similares en un disolvente adecuado, tal como THF a de 0°C a temperatura ambiental, preferiblemente temperatura ambiental durante 1-2 horas, por ejemplo aproximadamente 1 h. El producto intermedio resultante, 5-fluoro-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,3-diamina puede entonces aislarse y purificarse mediante procedimientos comunes tales como, pero sin limitarse a, eliminación de disolvente, extracción y/o cromatografía, etc.

Entonces pueden sintetizarse compuestos finales mediante condensación con el cloruro de R¹-acilo. Normalmente, el producto intermedio de 5-fluoroaminobenceno se hace reaccionar con el cloruro de R¹-acilo apropiado, en un disolvente apropiado, tal como dioxano, piridina, DMF o similares, a entre temperatura ambiental y aproximadamente 100°C, de manera preferible entre aproximadamente 50-100°C, hasta que la reacción esté completa, tal como por ejemplo entre aproximadamente 1-4 h, por ejemplo aproximadamente 2 h. Entonces, se extingue la reacción mediante la adición de agua y se purifica el producto final mediante procedimientos de tratamiento final normales.

Alternativamente, puede prepararse el producto intermedio de 5-fluoro-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,3-diamina haciendo reaccionar el 1,3-difluoro-5-nitrobenzeno con metil-(1-metilpiperidin-4-il)amina en presencia de acetato de sodio en un disolvente adecuado, tal como etanol o similares, durante entre aproximadamente 8-16 h, por ejemplo aproximadamente 12 h, a 80-120°C, por ejemplo aproximadamente 100°C en un tubo sellado. Entonces se extingue la reacción mediante la adición de agua o similares y el producto intermedio de (3-fluoro-5-nitrofenil)-metil-(1-metilpiperidin-4-il)amina se purifica mediante procedimientos de tratamiento final normales. Entonces se reduce el grupo nitro para dar un grupo amino, tal como por ejemplo, mediante el tratamiento con hierro y HCl 1 M en un disolvente adecuado, tal como metanol o similares, durante aproximadamente de 8 h a toda la noche, por ejemplo aproximadamente 16 horas, a entre aproximadamente 80-100°C, por ejemplo aproximadamente 100°C. Entonces puede aislarse y purificarse el producto intermedio de 5-fluoro-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,3-diamina mediante procedimientos comunes.

Esquema 7:



15

Pueden sintetizarse compuestos de la presente invención en los que R^{3b} es flúor y R⁵ es hidrógeno tal como se muestra en el esquema 7, en el que se convierte 1,3-dibromo-5-fluorobenceno en un compuesto 1,3-diamino, se condensa con el compuesto de haluro de R¹-acilo apropiado, seguido por la aminación reductora con una 4-aminopiperidina sustituida apropiadamente.

20

Normalmente, se mezclan 1,3-dibromo-5-fluorobenceno, benzofenonimina, Pd₂(dba)₃, BINAP y t-butoxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como tolueno, xileno, 1,4-dioxano o similares, y se calienta, tal como por ejemplo entre 60-130°C durante aproximadamente 8-20 h, por ejemplo aproximadamente 15 h. Se extingue la reacción con disolución saturada de NaHCO₃, se extrae varias veces con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, dicloruro de metileno o similares. Se combinan las fases orgánicas y se elimina el disolvente. Se disuelve el residuo en un disolvente adecuado, tal como THF, éter, metanol o similares, y se añade HCl acuoso, tal como por ejemplo HCl entre 1-6 N, por ejemplo aproximadamente HCl 5 N. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 1-3 h a entre aproximadamente 0-60°C, por ejemplo aproximadamente temperatura ambiental. Entonces se diluye la mezcla de reacción con HCl acuoso diluido y se extrae con un sistema de disolventes de acetato de etilo/hexanos o equivalente. Se lava la fase orgánica con HCl acuoso diluido y luego se basifica la fase acuosa con NaOH y se extrae con un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno o similares. Se seca el extracto, se filtra, se concentra y se purifica adicionalmente mediante cromatografía para dar el producto intermedio de diamino.

25

Se agita una mezcla del producto intermedio de diamino y el cloruro de R¹-acilo deseado en un disolvente apropiado, tal como dioxano, piridina, THF o DMF, con una amina terciaria apropiada, tal como trietilamina, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina a entre aproximadamente 0-40°C hasta que la reacción esté completa, tal como por ejemplo, entre aproximadamente 2-20 h, por ejemplo aproximadamente 12 h. Entonces, se extingue la reacción mediante la adición de NaOH acuoso diluido. Procedimientos de tratamiento final y purificación normales proporcionan el producto intermedio de amida. Entonces se añade triacetoxiborohidruro de sodio a una mezcla del producto intermedio de amida, la 4-piperidona 1-sustituida o N-protégida apropiada, ácido acético y un tamiz molecular (normalmente de manera aproximada de 4 Å), en un disolvente apropiado, tal como THF, dicloroetano, dicloruro de metileno o similares. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 8-20 h, por ejemplo aproximadamente 12 h, a aproximadamente 0-40°C, por ejemplo aproximadamente temperatura ambiental. Entonces se extingue la reacción con NaOH acuoso diluido, se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como dicloruro de metileno, acetato de etilo o similares. Se seca la fase orgánica, se filtra, se concentra y se purifica adicionalmente, tal como por ejemplo, mediante cromatografía, para proporcionar el producto deseado. Cuando R⁷ es un grupo protector, se usa un método de desprotección adecuado para proporcionar compuestos en los que R² es hidrógeno. Si se desea, el resto piperidinilo no sustituido puede alquilarse entonces mediante métodos de alquilación reductora comunes para proporcionar compuestos que tienen R² distinto de hidrógeno.

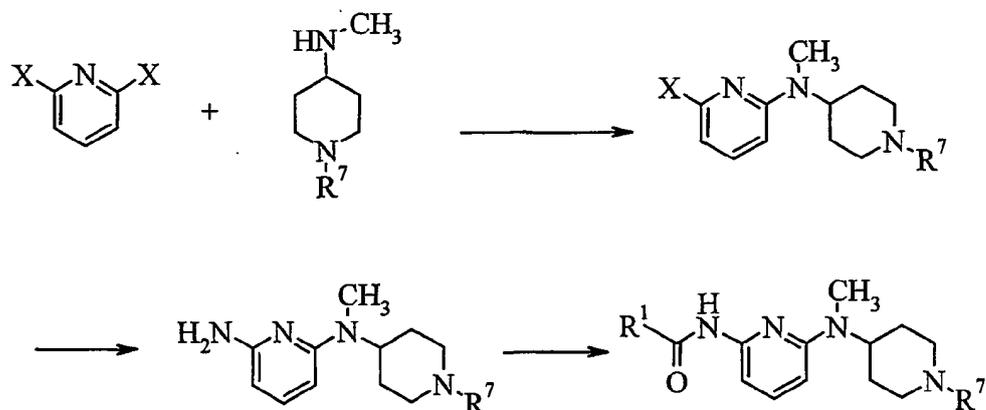
35

40

45

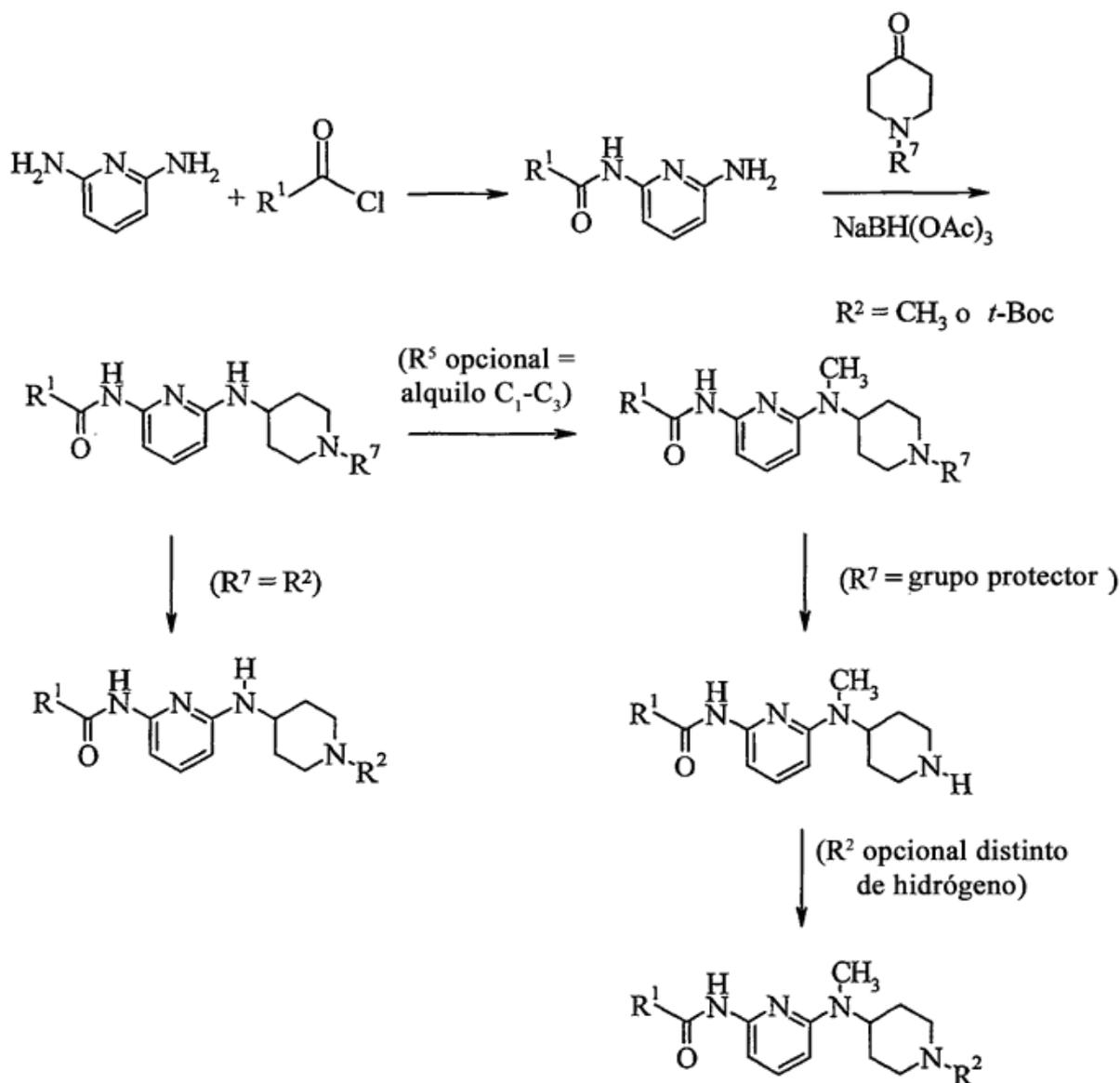
50

Esquema 8:



- 5 Se alquila 2,6-dihalopiridina (X = Cl o Br) con una 4-(metilamino)piperidina sustituida apropiadamente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, n-butil-litio, hidruo de sodio, etc. en DMF, acetonitrilo, THF o disolvente similar. Alternativamente, puede tratarse la 2,6-dihalopiridina con BINAP (u otro ligando aceptable), Pd(OAc)₂, la piperidina y terc-butóxido de sodio (u otra base adecuada) en tolueno (o disolvente similar) para dar la 1-metil-4-(N-(6-halopiridinil)metilaminopiperidina intermedia. Entonces se trata la halopiridina con BINAP (u otro ligando aceptable), Pd(OAc)₂, benzofenonimina (u otro equivalente de amina), y terc-butóxido de sodio (u otra base adecuada) en tolueno (o disolvente similar) para dar la 4-(N-(6-aminopiridinil)metilaminopiperidina sustituida intermedia. Entonces se acila esta amina con una variedad de cloruros de ácido en piridina, THF, 1,4-dioxano o disolvente similar para dar el producto final. De manera similar, pueden prepararse compuestos en los que R⁵ es etilo o propilo usando la 4-(etilamino)piperidina o 4-(propilamino)piperidina apropiada.
- 10

Esquema 9:



- 5 Normalmente, se agita una mezcla de cloruro de R^1 -acilo y 2,6-diaminopiridina en un disolvente adecuado, tal como dioxano, THF, DMF o similares, a de aproximadamente temperatura ambiental a aproximadamente 100°C durante entre aproximadamente 2-20 h, por ejemplo aproximadamente 12 h. Procedimientos de trabajo normales, tales como extracción, filtración y/o cromatografía proporcionan el producto intermedio de N-(6-aminopiridin-2-il)amida.
- 10 Entonces se añade triacetoxiborohidruro de sodio a una mezcla del producto intermedio anterior con la 4-piperidona 1-sustituída apropiada, ácido acético y un tamiz molecular, en un disolvente apropiado, tal como THF, dicloroetano, dicloruro de metileno o similares. Se agita la mezcla de reacción a entre aproximadamente $0\text{-}40^\circ\text{C}$, por ejemplo aproximadamente temperatura ambiental, durante aproximadamente 8-20 h, por ejemplo aproximadamente 12 h. Normalmente, se añade otra alícuota del reactivo de piperidona y triacetoxiborohidruro de sodio y se deja reaccionar con cualquier producto intermedio de N-(6-aminopiridin-2-il)amida restante. Entonces se extingue la reacción con NaOH acuoso diluido. Procedimientos de tratamiento final y purificación de rutina proporcionan el compuesto de N-(5-piperidin-4-ilamino)amida. Cuando R^7 es el resto R^2 deseado, entonces se usan procedimientos de purificación final normales para proporcionar el producto final. Cuando R^7 es un grupo protector, se elimina el grupo protector mediante procedimientos apropiados para proporcionar compuestos en los que R^2 es hidrógeno. Estos compuestos,
- 20 si se desea, pueden alquilarse después adicionalmente mediante procedimientos bien conocidos para proporcionar

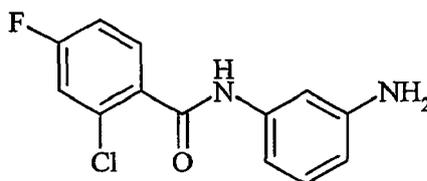
productos finales en los que R² es distinto de hidrógeno.

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para aclarar mejor la práctica de la presente invención y no deben interpretarse de ninguna manera como que limitan el alcance de la misma.

5

Preparaciones

Preparación 1. N-(3-Aminofenil)-2-cloro-4-fluorobenzamida



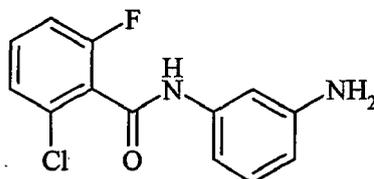
10

Se combinan 3-nitroanilina (3,0 g, 21,7 mmol), diclorometano (100 ml), piridina (2,11 ml, 26,0 mmol) y cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (3,07 ml, 23,9 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra el precipitado blanco, se aclara con éter (2x10 ml) y se seca a vacío para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-N-(3-nitrofenil)benzamida (4,92 g, 77%). Se combina la 2-cloro-4-fluoro-N-(3-nitrofenil)benzamida (4,92 g, 16,7 mmol) con etanol (150 ml), SnCl₂·2H₂O (18,9 g, 83,6 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (8,24 ml, 83,6 mmol). Se agita a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se neutraliza con hidróxido de amonio (15 ml). Se filtra a través de Celite, se lava con diclorometano (2x15 ml), se separa el filtrado, se extrae con diclorometano (2 x 80 ml) y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se concentra hasta sequedad para proporcionar el producto intermedio del título como un sólido blanquecino (3,04 g, 69%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 265,0 (M+1); ¹H-RMN (DMSO-d₆): 10,16 (sa, N-H), 7,60 (dd, J = 6,2 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,5 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (da, J = 7,9 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 2,2 Hz, 7,9 Hz, 1H), 5,10 (sa, 2H).

15

20

Preparación 2. N-(3-Aminofenil)-2-cloro-6-fluorobenzamida

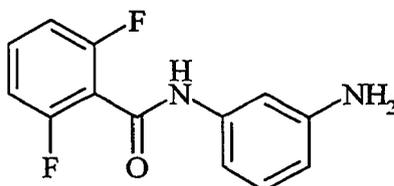


30

Usando un método similar a la preparación 1, el uso de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo (1,0 g, 3,39 mmol) proporciona el producto intermedio del título (820 mg, 91%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 265,1 (M+1); ¹H-RMN (DMSO-d₆): 10,42 (sa, N-H), 7,50 (td, J = 6,2 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,1 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 2,1 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,13 (sa, 2H).

35

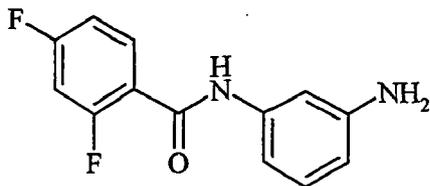
Preparación 3. N-(3-Aminofenil)-2,6-difluorobenzamida



40

Usando un método similar a la preparación 1, el uso de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (1,0 g, 3,59 mmol) proporciona el producto intermedio del título (723 mg, 81%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 248,9 (M+1); ¹H-RMN (DMSO-d₆): 10,44 (sa, N-H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,02 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (da, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 2,1 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,14 (sa, 2H).

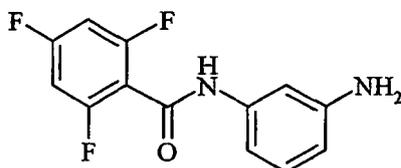
Preparación 4. N-(3-Aminofenil)-2,4-difluorobenzamida



- 5 Usando un método similar a la preparación 1, el uso de cloruro de 2,4-difluorobenzóilo (1,0 g, 3,59 mmol) proporciona el producto intermedio del título (664 mg, 74%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 248,9$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 10,08 (sa, N-H), 7,68 (dd, $J = 8,1$ Hz, 15,1 Hz, 1H), 7,38 (td, $J = 2,5$ Hz, 10,2 Hz, 1H), 7,18 (td, $J = 2,5$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,01 (sa, 1H), 6,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,76 (da, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 1,9$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,10 (sa, 2H).

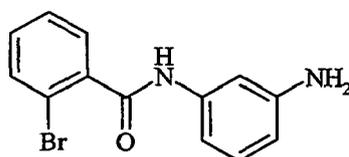
10

Preparación 5. N-(3-Aminofenil)-2,4,6-trifluorobenzamida



- 15 Usando un método similar a la preparación 1, el uso de cloruro de 2,4,6-trifluorobenzóilo (1,0 g, 3,37 mmol) proporciona el compuesto del título (485 mg, 54%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 266,9$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 10,43 (sa, N-H), 7,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,15 (sa, 2H).

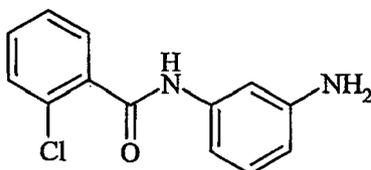
20 Preparación 6. N-(3-Aminofenil)-2-bromobenzamida



- 25 Usando un método similar a la preparación 1, el uso de cloruro de 2-bromobenzóilo (1,0 g, 3,11 mmol) proporciona el producto intermedio del título (744 mg, 82%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 293,0$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 10,14 (sa, N-H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (td, $J = 2,5$ Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,07 (sa, 1H), 6,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,74 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,29 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,10 (sa, 2H).

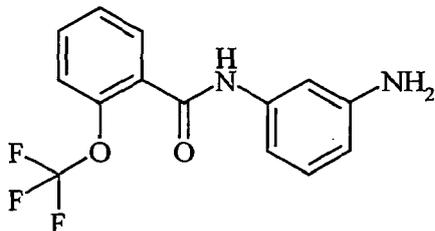
30

Preparación 7. N-(3-Aminofenil)-2-clorobenzamida



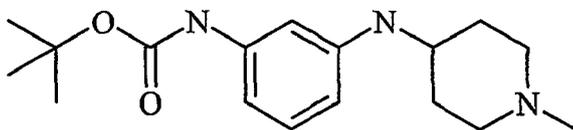
- 35 Usando un método similar a la preparación 1, el uso de cloruro de 2-clorobenzóilo (4,0 g, 14,5 mmol) proporciona el producto intermedio del título (2,8 g, 78%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 247,0$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 10,16 (sa, N-H), 7,54 - 7,39 (m, 4H), 7,06 (sa, 1H), 6,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,28 (da, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,10 (sa, 2H).

Preparación 8. N-(3-Aminofenil)-2-trifluorometoxibenzamida



5 Usando un método similar a la preparación 1, el uso de cloruro de 2-trifluorometoxibenzoilo (300 mg, 1,01 mmol) proporciona el producto intermedio del título (274 mg, 69%) como una espuma blanca: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 394,2$ (M+1); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,18 (sa, N-H), 8,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70-3,63 (ma, 1H), 3,38 - 3,28 (ma, 1H), 3,85 - 3,77 (ma, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21 - 2,04 (ma, 4H), 1,57 -1,46 (ma, 2H).

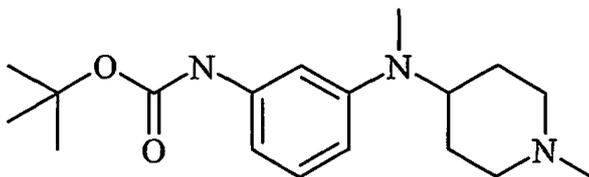
Preparación 9. Éster terc-butílico del ácido (3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)carbámico



15 Se añade una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (5,04 g, 23,11 mmol) en cloroformo (aclarado con 100 ml + 100 ml) a una disolución de 1,3-fenilendiamina (5,0 g, 46,23 mmol) en cloroformo (100 ml). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se lava con hidróxido de sodio (ac. 1 N, 200 ml) y se separa la fase orgánica. Se purifica a través de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos de 1/4 a 1/1) para proporcionar éster terc-butílico del ácido (3-amino-fenil)-carbámico (4,17 g, 87%).

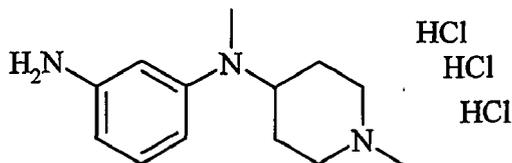
20 Se combinan éster terc-butílico del ácido (3-aminofenil)carbámico (0,156 g, 0,756 mmol), 1-metilpiperidin-4-ona (0,093 ml, 0,756 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (208 mg, 0,982 mmol), ácido acético (0,043 ml, 0,756 mmol) y diclorometano (8 ml). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con diclorometano (5 ml) y se lava dos veces con hidróxido de sodio (10 ml ac. 1 N). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con NaCl acuoso saturado (10 ml). Se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran a presión reducida y se concentran hasta sequedad. Se purifican mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice Biotage® eluyendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y amoníaco 2 N en metanol para dar la base libre del compuesto del título. Se disuelve el residuo en dietil éter y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se tritura la goma resultante con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco: pf 124-5°C; espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 306,2$ (M+1), $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (sa, 1H), 6,51 - 6,48 (m, 1H), 6,42 (sa, 1H), 6,30 - 6,27 (m, 1H), 3,60 (sa, 1H), 3,30 (sa, 1H), 2,80 (da, J = 11,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 - 2,02 (m, 4H), 1,89 (sa, 2H), 1,52 (s, 9 H).

Preparación 10. Éster terc-butílico del ácido (3-(metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)carbámico



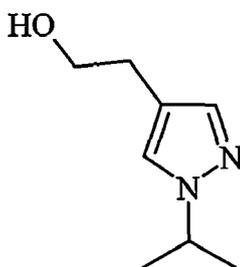
35 Se combinan éster terc-butílico del ácido (3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)carbámico (preparación 9, 1,15 g, 3,77 mmol), metanol (15 ml) y formaldehído (ac. al 37%, 0,92 ml, 11,3 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se enfría hasta 0°C. Se añade ácido acético (0,22 ml, 3,77 mmol) y cianoborohidruro de sodio (414 mg, 6,59 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra hasta sequedad. Se disuelve el residuo en una mezcla 2/1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml) y se lava con hidróxido de sodio (ac. 1 N, 2 x 20 ml). Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica a través de cromatografía ultrarrápida eluyendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y amoníaco 2 M en metanol para proporcionar el compuesto del título (990 mg, 82%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 320,3$ (M+1).

Preparación 11. Triclorhidrato de 1-metil-4-(N-(3-aminofenil)-N-metilamino)piperidina



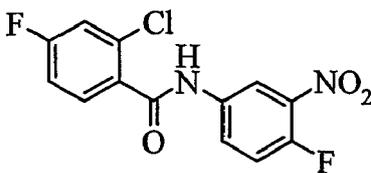
- 5 Se combinan cloruro de acetilo (5 ml) con metanol seco (10 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agita durante 1 h a 0°C. Se añade a una disolución de éster terc-butílico del ácido (3-(metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)carbámico (preparación 10, 990 mg, 3,1 mmol) en metanol (2 ml). Se agita durante la noche. Se concentra a presión reducida. Se tritura con dietil éter (1 ml) para proporcionar el producto intermedio del título (671 mg, 66%): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 220,3$ (M+1). Análisis calculado para $C_{13}H_{24}Cl_3N_3$: C, 47,50; H, 7,36; N, 12,78. Hallado: C, 47,28; H, 7,28; N, 12,46.

Preparación 12. 4-(2-Hidroxietil)-1-isopropil-1H-pirazol



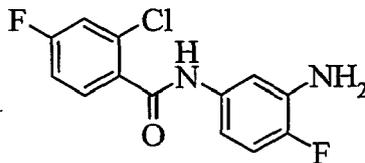
- 15 Se combinan 2,3-dihidrofurano (25 ml, 0,33 mol) y ortoformiato de trietilo (93,3 ml, 0,56 mol) y luego se añade lentamente dietil eterato de trifluoruro de boro (2,0 ml, 0,017 mol) mientras se agita rápidamente. Se deja que la reacción continúe durante 18 h. Se destila la reacción a 60°C a vacío de 8 mm de Hg para eliminar el 2,3-dihidrofurano y ortoformiato de trietilo en exceso. Se calienta una parte del residuo restante (10 g, 45 mmol) a reflujo en HCl 1 N con isopropilhidrazina (3,4 g, 45 mmol). Tras 2 h, se reduce la temperatura hasta 80°C y se agita la reacción durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se basicifica la mezcla con NaOH 1 N hasta un pH > 12 y se diluye con CH_2Cl_2 . Se separa y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (dos veces), se combinan las fases orgánicas, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10% (NH_3 2 M en metanol) en CH_2Cl_2 proporciona el producto intermedio del título como un sólido marrón (3,6 g, 52%). Espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 155,2$ (M+1); 1H -RMN (DMSO, ppm) 7,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,59 (t, J = 5,5, 10,6 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

Preparación 13. 2-Cloro-4-fluoro-N-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida



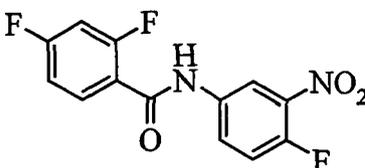
- 30 Se combina 4-fluoro-3-nitroanilina (1,0 g, 6,4 mmol) con dioxano (20 ml). Se trata la mezcla con cloruro de 2-cloro-4-fluorobenceno (1,6 g, 8,3 mmol). Se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se transfiere la mezcla de reacción a acetato de etilo (220 ml), luego se lava sucesivamente con HCl acuoso (1 N, 50 ml), NaOH acuoso (1 N, 50 ml), NaCl acuoso saturado (50 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica adicionalmente el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente de acetato de etilo al 10-30% en hexanos para obtener el producto intermedio del título (1,7 g, rendimiento del 85%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 313,0$ (M+1).

Preparación 14. N-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-cloro-4-fluorobenzamida



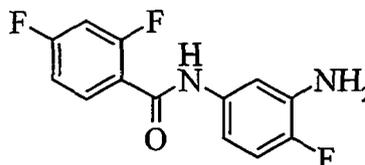
- 5 Se añade 2-cloro-4-fluoro-N-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida (preparación 11, 1 g, 3,2 mmol) a una disolución caliente (55°C) de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,6 g, 16 mmol) en etanol (25 ml). Se añade HCl concentrado (25 ml). Se agita y se calienta la mezcla a 60°C durante 30 min. Se enfría y luego se basicifica la mezcla hasta pH 14 con NaOH acuoso. Se extrae el producto tres veces con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica adicionalmente el residuo mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente de acetato de etilo al 10-50% en hexanos para obtener el producto intermedio del título (800 mg, rendimiento del 89%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 283,0$ (M+1).

Preparación 15. 2,4-Difluoro-N-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida



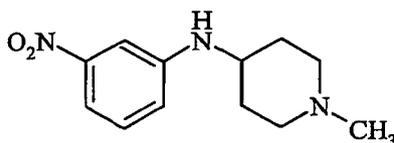
- 15 Usando un método similar a la preparación 13, el uso de 4-fluoro-3-nitroanilina (1,0 g, 6,4 mmol), dioxano (20 ml) y cloruro de 2,4-difluorobenzilo (1,46 g, 8,3 mmol) proporciona el producto intermedio del título (1,6 g, rendimiento del 84%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 297,0$ (M+1).
- 20

Preparación 16. 2,4-Difluoro-N-(3-amino-4-fluorofenil)benzamida



- 25 Usando un método similar a la preparación 14, el uso de 2,4-difluoro-N-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzamida (preparación 13) (1,0 g, 3,38 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,8 g, 16,9 mmol), etanol (25 ml) y HCl concentrado (25 ml), proporciona el producto intermedio del título (803 mg, rendimiento del 89%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 267,0$ (M+1).
- 30

Preparación 17. 1-Metil-4-(3-nitrofenilamino)piperidina



- 35 Se combinan 3-nitroanilina (25,0 g, 180,0 mmol), 1-metil-4-piperidona (40,9 ml, 360,0 mmol) y ácido acético (21,7 ml, 360,0 mmol) en 350 ml de dicloroetano. Se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (76,4 g, 360,0 mmol) en varias porciones y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se extingue la mezcla de reacción mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado y se reparte entre CH_2Cl_2 y agua. Se ajusta la fase acuosa a aproximadamente pH 8 y se extrae 3 veces
- 40 con CH_2Cl_2 . Se combinan las fracciones orgánicas y se lavan con NaCl acuoso saturado, se secan sobre MgSO_4 y

se concentran. Se purifican adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10% en acetato de etilo, para obtener el producto intermedio del título (23,8 g, rendimiento del 56%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 236,2$ ($M+1$); Análisis calculado para $C_{12}H_{17}N_3O_2 \cdot 0,3 H_2O$: Teórico: C, 59,88; H, 7,37; N, 17,45. Hallado: C, 60,07; H, 7,18; N, 17,09.

5

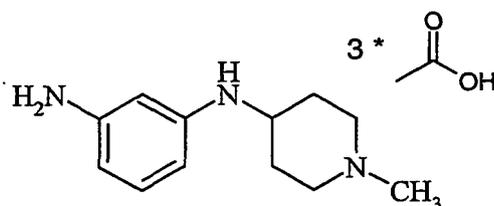
Alternativamente, a una disolución de 3-nitroanilina (360 g, 2,6 mol) en diclorometano (7,2 l) bajo nitrógeno, se le añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,38 kg, 6,5 mol) en porciones a lo largo de 1 h. Luego, se añadió ácido acético (370 ml, 6,5 mol) a una velocidad tal que la T_{masa} no supere $25^\circ C$, seguido por 1-metil-4-piperidona (450 g, 3,98 mol), que se introduce a lo largo de 150 min., manteniendo la temperatura por debajo de $25^\circ C$. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio adicional (280 g, 1,32 mol), ácido acético (74 ml, 1,29 mol) y 1-metil-4-piperidona (90 g, 0,8 mol) y se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se extingue la mezcla de reacción con agua (4 l) y se ajusta el pH a entre 8-9 con hidróxido de sodio al 30%. Se extrae la fase orgánica y se lava la fase acuosa con diclorometano (2 l). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua (1 l), se secan sobre $MgSO_4$ (100 g) y se concentran (2X). Se filtra la suspensión resultante, se lava con diclorometano (500 ml) y se concentran los filtrados a presión reducida ($40^\circ C$) para proporcionar la 1-metil-4-(3-nitrofenilamino)piperidina bruta como un sólido naranja (620 g). Se suspende la 1-metil-4-(3-nitrofenilamino)piperidina bruta (590 g) en una mezcla de agua (5,9 l) e isopropanol (590 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se filtran los cristales amarillos resultantes, se aclaran con una mezcla de agua (600 ml) e isopropanol (60 ml) y luego se secan a presión reducida a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar 1-metil-4-(3-nitrofenilamino)piperidina (524 g, rendimiento del 94%).

10

15

20

Preparación 18. Triacetato de 1-metil-4-(3-aminofenilamino)piperidina



25

Se combinan 1-metil-4-(3-nitrofenilamino)piperidina (preparación 17) (8,2 g, 34,8 mmol), ácido acético (6,3 g, 110 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 2,1 g) en 300 ml de etanol. Se evacua el matraz de reacción, se carga con gas de H_2 (presión atmosférica) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtra a través de Celite, se aclara con acetato de etilo y se concentra para proporcionar 13,1 g del producto intermedio del título, que se usa normalmente en reacciones posteriores sin purificación adicional. Se disuelve en metanol una pequeña muestra de la amina de base libre purificada adicionalmente disolviendo la sal de triacetato, colocándola en una columna SCX de 1 g (Mega Bond Elut®, Varian) y lavando con metanol, eluyendo con NH_3 2 M en metanol, y se concentró a vacío: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 206,2$ ($M+1$); 1H -RMN δ ($CDCl_3$, ppm) 6,93 (t, $J = 7,9, 15,8$ Hz, 1), 6,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,46 (sa, 3H), 3,24 (sa, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,40 (m, 2H).

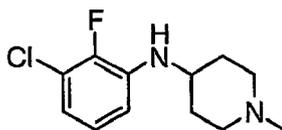
30

35

Alternativamente, se carga una botella Parr de 2 l con 1-metil-4-(3-nitrofenilamino)piperidina (100 g; 0,425 mol), Pd al 10%/C (5 g) y metanol (1 l). Se agita la mezcla durante la noche a una presión de hidrógeno inicial de 4 atm, manteniendo la temperatura por debajo de $35^\circ C$. Se retira por filtrado el catalizador y se lava con metanol (100 ml). Se concentran los filtrados a presión reducida para proporcionar 1-metil-4-(3-aminofenilamino)piperidina como un aceite rojo (95,7 g, rendimiento del 100%) que cristaliza tras permanecer a temperatura ambiente.

40

Preparación 19. 1-Metil-4-(3-cloro-2-fluorofenil)amino)piperidina



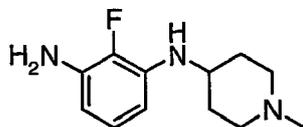
45

Se combinan 3-cloro-2-fluoroanilina (4,37 g, 30 mmol), 1-metilpiperidin-4-ona (3,39 g, 30 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (5,26 g, 33 mmol) y ácido acético (5,4 g, 90 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte la mezcla de reacción entre diclorometano y $NaCl$ acuoso saturado que contiene NH_4OH , se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (110 g), usando un gradiente de diclorometano- NH_3 2 M en metanol para dar 2,34 g del compuesto del título (rendimiento del 32%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 243$ ($M+1$); 1H -RMN ($CDCl_3$): 6,88 (ddd, 1H), 6,63 (ddd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 3,85

50

(d a, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,53 (m, 2H). (archivo: mn4-b6k-284-2)

Preparación 20. 2-Fluoro-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,3-diamina



5

Se combinan 1-metil-4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)piperidina (preparación 19) (0,439 g, 1,8 mmol), benzofenonimina (0,393 g), Pd₂(dba)₃ (4,1 mg), 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (4,7 mg) y t-butoxido de sodio (0,242 g) con tolueno (5 ml) y se calienta a reflujo durante la noche. Se disuelve la mezcla de reacción en metanol y se filtra a través de una columna SCX (10 g), se lava con metanol, se eluye el producto con NH₃ 2 M en metanol, se evapora el disolvente y se purifica adicionalmente en una columna de gel de sílice (35 g, usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol) para dar 1-metil-4-(3-benzhidrilidenamino-2-fluorofenilamino)piperidina bruta (0,372 g). Se añade HCl 1 N (2 ml) a una disolución del producto intermedio de benzhidrilidenilo en THF (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se basifica con NH₄OH, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (10 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar el producto intermedio del título (0,08 g): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 224 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃): 6,75 (ddd, 1H), 6,12 (m, 2H), 3,70 (d a, 1H), 3,62 (s a, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,53 (m, 2H).

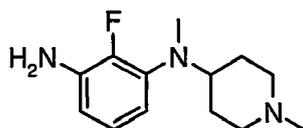
20 Preparación 21. 1-Metil-4-(N-(3-cloro-2-fluorofenil)metilamino)piperidina



25 Se mezclan 1-metil-4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)piperidina (preparación 19) (0,961 g), formaldehído (37%) (0,973 g), cianoborohidruro de sodio (0,917 g) y ácido acético (1,66 g) en metanol (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade formaldehído (37%) (0,973 g), cianoborohidruro de sodio (0,917 g) y ácido acético (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se reparte la mezcla de reacción entre diclorometano y NaCl acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice, usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 1,06 g del producto intermedio del título.

30

Preparación 22. 1-Metil-4-(N-(3-amino-2-fluorofenil)metilamino)piperidina



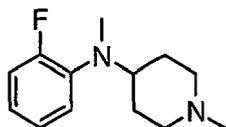
35 Se calienta una mezcla de 1-metil-4-(N-(3-cloro-2-fluorofenil)metilamino)piperidina (preparación 21) (0,77 g), benzofenonimina (0,652 g), Pd₂(dba)₃ (6,9 mg), BINAP racémico (7,9 mg) y t-butoxido de sodio (0,404 g) en tolueno (10 ml) durante 44 horas. Se diluye la mezcla de reacción con metanol, se carga en una columna SCX (10 g), se lava con metanol, se eluye el producto con NH₃ 2 M en metanol, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (110 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 0,21 g de 1-metil-4-(N-(3-benzhidrilidenilamino-2-fluorofenil)metilamino)piperidina.

40

Se añaden 2 ml de HCl 1 N a una disolución de la diamina (0,21 g) y se agita durante 30 min., se basifica con NH₄OH, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (10 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 44 mg del producto intermedio del título.

45

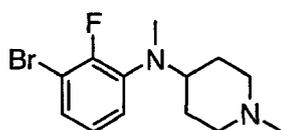
Preparación 23. 1-Metil-4-(N-(2-fluorofenil)metilamino)piperidina



- 5 Se mezclan 1-bromo-2-fluorobenceno (3,50 g), 1-metil-4-(metilamino)piperidina (2,56 g), Pd₂(dba)₃ (0,366 g), BINAP racémico (0,498 g) y t-butoxido de sodio (2,70 g) en tolueno (40 ml) y se calienta a reflujo durante dos días. Se filtra a través de un lecho de Celite, se reparte entre diclorometano y NaCl acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (35 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 1,1 g del producto intermedio del título.

10

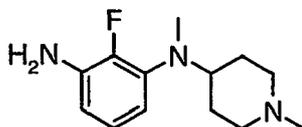
Preparación 24. 1-Metil-4-(N-(2-fluoro-3-bromofenil)metilamino)piperidina



- 15 Se añade n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 4,3 ml) a una disolución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,97 g) en THF (10 ml) a -78°C y se agita durante 30 minutos. Se añade a una disolución de 1-metil-4-(N-(2-fluorofenil)metilamino)piperidina (preparación 23, 1,02 g) en THF (10 ml) en porciones y se agita durante 10 minutos. Se añade 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (1,50 g) en THF (10 ml) gota a gota y se agita durante 1 h. Se retira el baño de refrigeración y se agita durante 30 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (110 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 0,49 g del producto intermedio del título.

20

Preparación 25. 1-Metil-4-(N-(2-fluoro-3-aminofenil)metilamino)piperidina

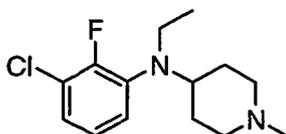


25

- Se mezcla 1-metil-4-(N-(2-fluoro-3-bromofenil)metilamino)piperidina (preparación 24, 0,42 g), benzofenonimina (0,303 g), Pd₂(dba)₃ (25 mg), BINAP racémico (35 mg) y t-butoxido de sodio (0,187 g) en tolueno (10 ml) y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se diluye la mezcla de reacción con metanol (5 ml), se carga en una columna SCX (10 g), se lava con metanol, luego se eluye con NH₃ 2 M en metanol, se evapora y se purifica adicionalmente en una columna de gel de sílice (10 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 0,44 g del producto intermedio del título.

30

Preparación 26. 1-Metil-4-(N-(2-fluoro-3-clorofenil)etilamino)piperidina



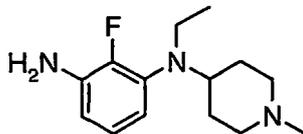
35

- Se añade acetaldehído (0,817 g) a una disolución de 1-metil-4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)piperidina (preparación 19) (0,45 g), cianoborohidruro de sodio (0,123 g) y ácido trifluoroacético (0,633 g) en metanol (20 ml) y se calienta en un tubo sellado a 80°C durante tres días. Se carga en una columna SCX (10 g), se lava con metanol, se eluye con NH₃ 2 M en metanol, se evapora y se purifica adicionalmente en una columna de gel de sílice (35 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 0,50 g del producto intermedio del título como un aceite incoloro: espectro de masas (pulverización eléctrica) m/z = 271 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃): 6,94 (m, 3H), 3,14 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,84 (d a, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 0,95 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

40

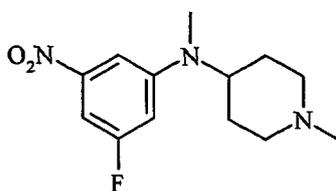
45

Preparación 27. 1-Metil-4-(N-(2-fluoro-3-aminofenil)etilamino)piperidina



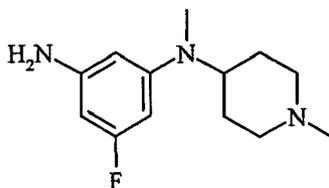
5 Se mezclan 1-metil-4-(N-(2-fluoro-3-clorofenil)etilamino)piperidina (preparación 26) (0,367 g), benzofenonimina (0,295 g), Pd₂(dba)₃ (50 mg), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (32 mg) y t-butóxido de sodio (0,182 g) en tolueno (10 ml) y se calienta a reflujo durante tres días. Se diluye con metanol (5 ml), 30 minutos después de añadir 2 ml de HCl 5 N, se carga en una columna SCX (10 g), se lava con metanol, se eluye el producto con NH₃ 2 M en metanol, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (35 g), usando un gradiente de diclorometano-NH₃ 2 M en metanol para dar 39 mg del compuesto del título: espectro de masas (pulverización eléctrica) m/z = 252 (M+1).

Preparación 28. 1-Metil-4-(N-(3-nitro-5-fluorofenil)etilamino)piperidina



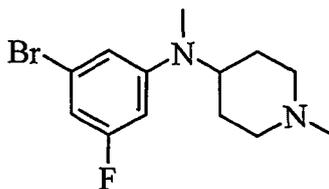
15 Se combinan 1,3-difluoro-5-nitro-benceno (1,78 ml, 15,7 mmol), 1-metil-4-(metilamino)piperidina (2,74 ml, 18,85 mmol), acetato de sodio (2,45 g, 29,8 mmol) y etanol absoluto (10 ml) en un tubo sellado. Se calienta y se agita a 100°C durante 16 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se vierte en agua (100 ml). Se extrae con acetato de etilo (2x100 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con el 10% (NH₃ 2 M en metanol) en CH₂Cl₂ para obtener 0,06 g (1,4%) del producto intermedio del título: ¹H-RMN (CDCl₃): 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

25 Preparación 29. 1-Metil-4-(N-(3-amino-5-fluorofenil)etilamino)piperidina



30 Se combinan 1-metil-4-(N-(3-nitro-5-fluorofenil)etilamino)piperidina (preparación 28) (0,06 g, 0,22 mmol), polvo de hierro (0,06 g, 1,12 mmol), metanol (5 ml) y HCl 1 M (0,22 ml, 0,22 mmol), se agita y se calienta a reflujo durante 18 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental, se diluye con acetato de etilo (50 ml) y se añade disolución de hidróxido de sodio 1 N hasta basicidad (pH=9). Se separa la fase orgánica, se lava con disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para obtener 0,036 g (69%) del producto intermedio del título: ¹H-RMN (CDCl₃): 5,9 (m, 1H), 5,7 (m, 2H), 3,6 (sa, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

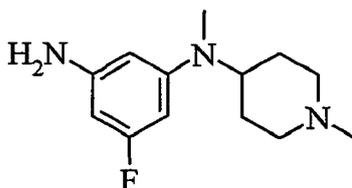
Preparación 30. 1-Metil-4-(N-(3-bromo-5-fluorofenil)etilamino)piperidina



40 Se combinan 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (5,0 g, 19,7 mmol), 1-metil-4-(metilamino)piperidina (2,58 ml, 17,7 mmol),

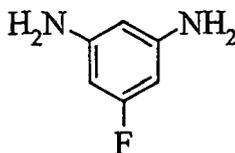
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,49 g, 0,79 mmol), t-butóxido de sodio (2,57 g, 27,58 mmol) y tolueno (100 ml), se agita y se calienta a 80°C. Tras 10 minutos, se añade Pd₂(dba)₃ (0,49 g, 0,79 mmol). Tras 3 h a 80°C, se enfría hasta temperatura ambiental. Se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua (50 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para dar un aceite. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con el 10% (2 M, NH₃-metanol) en CH₂Cl₂ para obtener 2,95 g (55%) del producto intermedio del título: ¹H-RMN (CDCl₃): 6,6 (s, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

Preparación 31. 1-Metil-4-(N-(3-amino-5-fluorofenil)metilamino)piperidina



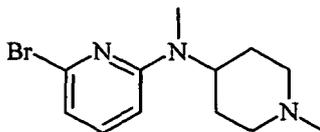
Se combinan 1-metil-4-(N-(3-bromo-5-fluorofenil)metilamino)piperidina (preparación 30, 2,90 g, 9,63 mmol), benzofenonimina (1,94 ml, 11,55 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,24 g, 0,39 mmol), t-butóxido de sodio (1,26 g, 13,48 mmol) y tolueno (60 ml), se agita y se calienta hasta 80°C. Tras 10 minutos, se añade Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,19 mmol). Tras 3 h a 80°C, se enfría hasta temperatura ambiental. Se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se disuelve este material en tetrahidrofurano (120 ml) y se trata con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (40 ml). Tras agitar a temperatura ambiental durante 1 h, se añade disolución de hidróxido de sodio 2 M hasta basicidad (21 ml). Se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lava la fase orgánica con disolución acuosa saturada de NaCl (75 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para dar un aceite. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con el 10% (NH₃ 2 M en metanol) en CH₂Cl₂ para obtener 1,96 g (86%) del compuesto del título.

Preparación 32. 1,3-Diamino-5-fluorobenceno



Se añaden 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (5,078 g, 20 mmol), benzofenonimina (8,700 g, 48 mmol), Pd₂(dba)₃ (366 mg, 0,4 mmol), BINAP (747 mg, 1,2 mmol) y t-butóxido de sodio (4,998 g, 52 mmol) a tolueno (100 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 80°C durante 15 h. Se extingue la reacción con disolución saturada de NaHCO₃. Se extrae la mezcla con acetato de etilo tres veces. Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar un residuo. Se disuelve el residuo en THF (80 ml), se añade HCl 5 N (14 ml) y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con HCl 0,1 N y se extrae con acetato de etilo/hexanos (1:2) dos veces. Se lava la fase orgánica combinada una vez con HCl 0,1 N, se combinan las fases acuosas, se ajusta a pH>11 con NaOH 5 N. Se extrae la mezcla turbia con CH₂Cl₂ tres veces. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar un aceite naranja. Se purifican mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con el 30-60% de acetato de etilo en hexanos para obtener el producto intermedio del título como un aceite amarillo (1,955 g, 77%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 127,1 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 5,82 (m, 3H), 3,67 (s, a, 2H).

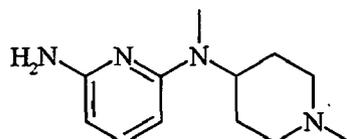
Preparación 33. 1-Metil-4-(N-(6-bromopiridinil)metilaminopiperidina



Se disuelven 2,6-dibromopiridina (5,0 g, 21,1 mmol), (±)-BINAP (1,09 g, 1,76 mmol) y Pd₂(dba)₃ (805 mg, 0,88 mmol) en tolueno (50 ml). Se agita y se añade 1-metil-4-(metilamino)piperidina (2,56 ml, 17,6 mmol) seguido por t-butóxido de sodio (2,37 g, 24,6 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta 80°C durante 40 h. Se enfría la mezcla de

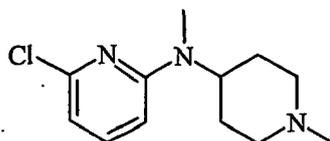
reacción hasta temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran a vacío. Se carga el residuo en una columna SCX y se lava con metanol. Se eluye con amoníaco 2 M en metanol y se concentra a vacío. Se purifica adicionalmente el producto mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente del 2%-10% (NH_3 2 M en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el producto intermedio del título (632 mg, 13%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z 286,0 (M+1); $^1\text{H-RMN}$: δ (CDCl_3 , ppm) 7,25 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

10 Preparación 34. 1-Metil-4-(N-(6-aminopiridinil)metilaminopiperidina



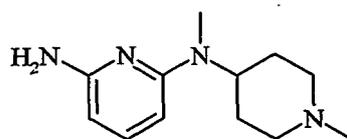
15 Se mezclan 1-metil-4-(N-(6-bromopiridinil)metilaminopiperidina (1,02 g, 3,59 mmol) (preparación 33), (\pm)-BINAP (224 mg, 0,36 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (164 mg, 0,18 mmol) en tolueno (20 ml). Se añade benzofenonimina (723 μl , 4,31 mmol) y terc-butóxido de sodio (483 mg, 5,03 mmol) a la reacción y se calienta hasta 89°C durante 19 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran a vacío. Se disuelve el residuo en 50 ml de THF/ H_2O 1:1 y se trata con 50 ml de HCl 1 N acuoso durante 2 h. Se carga la disolución en una columna SCX y se lava sucesivamente con THF/ H_2O 1:1, metanol, y finalmente con amoníaco 2 M en metanol. Se concentra el lavado básico a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente del 2%-10% (NH_3 2 M en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el producto intermedio del título (459 mg, 58%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z =221,2 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 0,1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$: C, 63,51; H, 8,90; N, 24,49. Hallado: C, 63,42; H, 8,56; N, 24,25.

25 Preparación 35. 1-metil-4-(N-(6-cloropiridin-2-il)metilamino)piperidina



30 Se disuelve 1-metil-4-(metilamino)piperidina (10 ml, 68,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se enfría hasta -78°C. Se añade lentamente n-butil-litio (1,6 N en hexano, 43 ml, 68,8 mmol) a la mezcla de reacción y se agita a -78°C durante 30 min. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Luego se enfría la mezcla de reacción hasta -78°C y se añade 2,6-dicloropiridina (11,2 g, 75,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 15 min., se calienta hasta temperatura ambiente y luego se calienta hasta 60°C durante 19 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente del 2%-10% (NH_3 2 M en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el producto intermedio del título (11,91 g, 72%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z =240,1 (M+1); $^1\text{H-RMN}$: δ (CDCl_3 , ppm) 7,34 (t, J= 7,6, 16,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

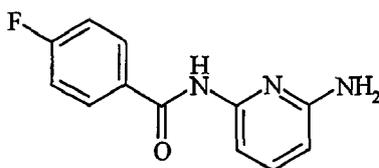
40 Preparación 36. 1-Metil-4-(N-(6-aminopiridinil)metilamino)piperidina



45 Se colocan 1-metil-4-(N-(6-cloropiridin-2-il)metilamino)piperidina (preparación 35, 1,62 g, 6,76 mmol), (\pm)-BINAP (420 mg, 0,68 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (310 mg, 0,34 mmol) en tolueno (15 ml). Se añade benzofenonimina (1,36 ml, 8,11

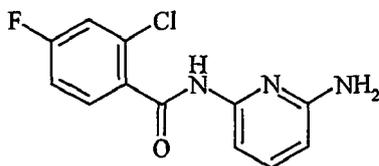
mmol) y terc-butóxido de sodio (910 mg, 9,46 mmol) a la reacción y se calienta hasta 80°C durante 20 h. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. Se carga el residuo en una columna SCX, se lava con metanol, se eluye con amoníaco 2 M en metanol y se concentra a vacío. Se disuelve el residuo en 50 ml de THF/H₂O 1:1 y se trata con 50 ml de HCl 1 N durante 2 h. Se carga la disolución en una columna SCX y se lava sucesivamente con THF/H₂O 1:1, metanol, y finalmente con amoníaco 2 M en metanol. Se concentra el lavado básico a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente del 2%-10% (NH₃ 2 M en metanol) en CH₂Cl₂ para dar el producto intermedio del título (1,38 g, 93%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z =221,1 (M+1); ¹H-RMN: δ (CDCl₃, ppm) 7,23 (t, J= 9,2, 17,2 Hz, 1H), 5,86 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,78 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,13 (sa, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Preparación 37. N-(6-Aminopiridin-2-il)-4-fluorobenzamida



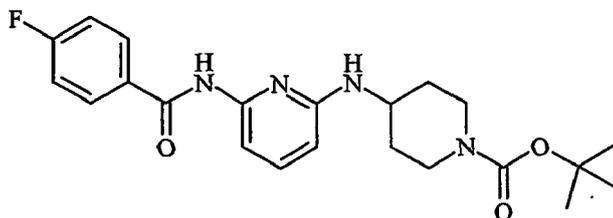
Se combinan trietilamina (15,8 ml, 111,0 mmol) y 2,6-diaminopiridina (6,5 g, 59,6 mmol) en dioxano (200 ml). Se añade cloruro de 4-fluorobenzoilo (5,46 ml, 44,7 mmol) en pequeños incrementos. Tras la adición completa, se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte en agua y se diluye con acetato de etilo y agua. Se separa y se extrae dos veces la fase acuosa con CH₂Cl₂, se combinan las fracciones orgánicas, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0%-10% (NH₃ 2 M en metanol) en CH₂Cl₂ para dar el producto intermedio del título (8,91 g, 86,3%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z =232,3 (M+1); Análisis calculado para C₁₂H₁₀N₃OF·0,1 H₂O: C, 61,85; H, 4,41; N, 18,03. Hallado: C, 61,75; H, 4,08; N, 17,66.

Preparación 38. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2-cloro-4-fluorobenzamida



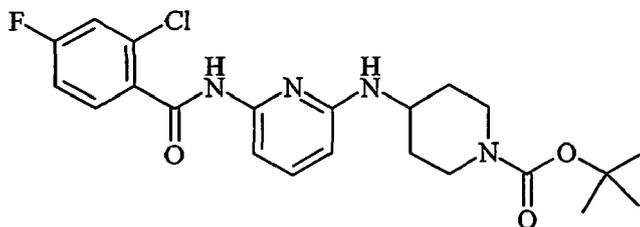
Usando un método similar a la preparación 37, el uso de cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo proporciona el producto intermedio del título como un sólido de color tostado: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 266,2 (M+1); Análisis calculado para C₁₂H₉N₃OCIF: C, 54,25; H, 3,41; N, 15,82. Hallado: C, 53,98; H, 3,23; N, 15,54.

Preparación 39. Éster t-butílico del ácido 4-(6-(4-fluorobenzoilamino)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxílico



Se colocan N-(6-aminopiridin-2-il)-4-fluorobenzamida (preparación 37) (2 g, 8,3 mmol) y 1-boc-4-piperidona (15,0 g, 83 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se agita durante 1 h, luego se añade triacetoxiborohidruro de sodio (4,38 g, 20,8 mmol). Tras agitar durante 36 h, se extingue con NaOH 1 N y se diluye con CH₂Cl₂. Se separa y se extrae la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂, se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se lleva el residuo a CH₂Cl₂ y se coloca en dos columnas SCX de 10 g. Se lavan las columnas sucesivamente con CH₂Cl₂ y luego con metanol. Se eluye el producto con NH₃ 2 M en metanol. Se concentra y se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10% (NH₃ 2 M en metanol) en CH₂Cl₂ para dar el producto intermedio del título 3,11 g (90%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z 415,4 (M+1); pf 82,7°C.

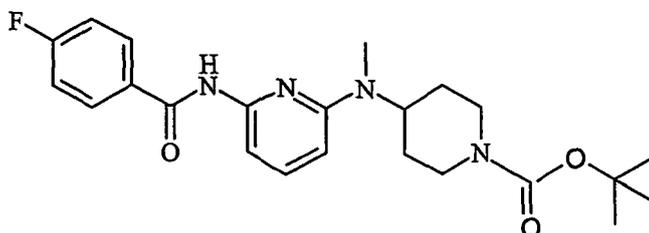
Preparación 40. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxílico



5

Usando un método similar a la preparación 39, el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-2-cloro-4-fluorobenzamida (preparación 38, 2,0 g, 7,5 mmol) proporciona el producto intermedio del título como un sólido blanco: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 449,4$ ($M+1$); $pf\ 82,0^{\circ}C$.

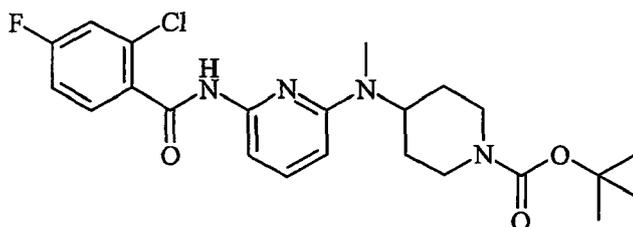
10 Preparación 41. Éster terc-butílico del ácido 4-((6-(4-fluorobenzoilamino)piridin-2-il)metilamino)piperidin-1-carboxílico



15 Se colocan éster t-butílico del ácido 4-(6-(4-fluorobenzoilamino)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxílico (preparación 39) (3,1 g, 7,4 mmol) y formaldehído (37% en agua) (6,1 ml, 74 mmol) en metanol (10 ml) y se agita durante 36 h. Se añade cianoborohidruro de sodio (2,3 g, 37,0 mmol) y se agita durante 2 h. Se extingue la reacción con NaOH 1 N y se diluye con CH_2Cl_2 . Se separa y se extrae la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 y una vez con $CHCl_3$:isopropanol 3:1. Se combinan las fracciones orgánicas, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. Se someten a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10% (NH_3 2 M en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el producto intermedio del título (0,97 g, 30,6%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 429,4$ ($M+1$); $pf\ 77,7^{\circ}C$.

20

Preparación 42. Éster terc-butílico del ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)piridin-2-il)metilamino)piperidin-1-carboxílico



25

Usando un método similar a la preparación 41, el uso de éster t-butílico del ácido 4-(6-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxílico (preparación 40, 2,11 g, 4,6 mmol) proporciona el producto intermedio del título como un sólido blanco: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 463,3$ ($M+1$); $pf\ 79,1^{\circ}C$.

30

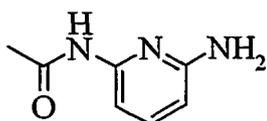
Preparación 43. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2,4,6-trifluorobenzamida



35

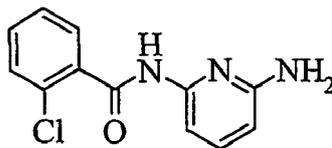
Se combinan cloruro de 2,4,6-trifluorobenzoilo (3,891 g, 20 mmol), 2,6-diaminopiridina (6,548 g, 60 mmol) y dioxano (25 ml) y se agita durante 1 h a temperatura ambiente seguido por calentamiento a 40°C durante la noche. Se diluye la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lava con disolución de NaOH 0,1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con CH₂Cl₂. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar un residuo. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 40-50% en hexanos proporciona el producto intermedio del título (3,95 g, 74%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 267,9 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 8,28 (s, a, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,36 (s, a, 2H).

Preparación 44. N-(6-Amino-piridin-2-il)acetamida



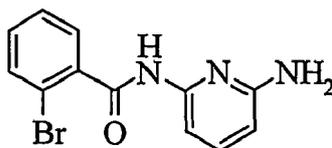
Se disuelve 2,6-diaminopiridina (9,822 g, 90 mmol) en dioxano (100 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade lentamente cloruro de acetilo (2,355 g, 2,1 ml, 30 mmol) y se agita durante 1 h a 0°C. Se retira el baño de hielo y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con acetato de etilo tres veces. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar un sólido. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 60-70% en hexanos produce el producto intermedio del título (3,45 g, 76%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 152,1 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 7,49 (m, 3H), 6,28 (d, 1H), 4,31 (s, a, 2H), 2,19 (s, 3H).

Preparación 45. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2-clorobenzamida



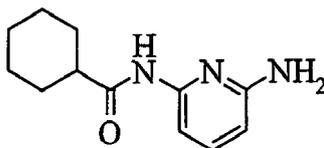
Usando un método similar a la preparación 44, el uso de cloruro de 2-clorobenzoilo (875 mg, 5,0 mmol) proporciona el producto intermedio del título de como un sólido blanco (1,172 g, 95%): espectro de masas (pulverización iónica) m/z = 247,9 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 8,37 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (m, 4H), 6,31 (d, 1H), 4,36 (s, a, 2H).

Preparación 46. N-(6-Amino-piridin-2-il)-2-bromobenzamida



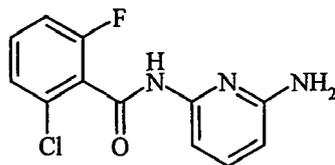
Usando un método similar a la preparación 44, el uso de cloruro de 2-bromobenzoilo (1,097 g, 5,0 mmol) proporciona el producto intermedio del título como un sólido blanco (1,445 g, 99%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 291,9 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 8,27 (s, a, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 4,36 (s, a, 2H).

Preparación 46. (6-Aminopiridin-2-il)amida del ácido ciclohexanocarboxílico



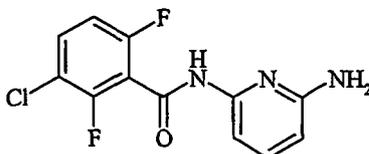
Usando un método similar a la preparación 44, el uso de cloruro de ciclohexanocarbonilo (733 mg, 5,0 mmol) proporciona el producto intermedio del título como un sólido blanco (1,137 g, 100%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 242,0 (M+Na); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 7,97 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 4,40 (s, a, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,66 (1H), 1,46 (2H), 1,20 (m, 3H).

Preparación 48. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2-cloro-6-fluorobenzamida



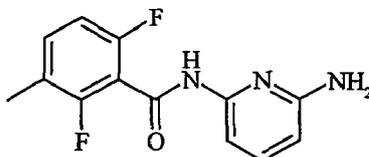
- 5 Se disuelve 2,6-diaminopiridina (1,3 g, 12 mmol) en dioxano (30 ml). Se añade cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzóilo (768 mg, 4 mmol). Se agita bajo nitrógeno (40°C, 64 h). Se transfiere la mezcla de reacción a acetato de etilo (150 ml). Se lava con disolución saturada de bicarbonato de sodio (80 ml). Se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se retira el disolvente a presión reducida y se limpia mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10%/hexanos) para dar el producto intermedio del título (820 mg, rendimiento del 78%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 266,0 (M+1).
- 10

Preparación 49. N-(6-Aminopiridin-2-il)-3-cloro-2,6-difluorobenzamida



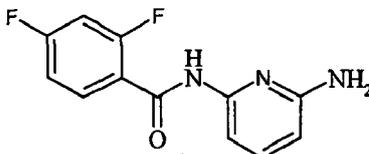
- 15 Usando un método similar a la preparación 48, el uso de cloruro de 3-cloro-2,6-difluorobenzóilo (840 mg, 4 mmol) proporciona el producto intermedio del título (761 mg, rendimiento del 67%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 284,0 (M+1).

Preparación 50. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2,6-difluoro-3-metilbenzamida



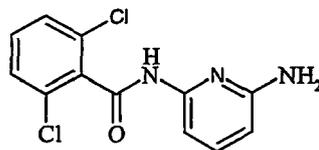
- 25 Usando un método similar a la preparación 48, el uso de cloruro de 2,6-difluoro-3-metilbenzóilo (760 mg, 4 mmol) proporciona el producto intermedio del título (669 mg, rendimiento del 64%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 264,1 (M+1).

Preparación 51. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2,4-difluorobenzamida



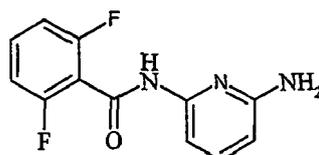
- 30 Usando un método similar a la preparación 48, el uso de cloruro de 2,4-difluorobenzóilo (704 mg, 4 mmol, agitación a 25°C durante 16 h) proporciona el producto intermedio del título (625 mg, rendimiento del 63%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 250,0 (M+1).
- 35

Preparación 52. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2,6-diclorobenzamida



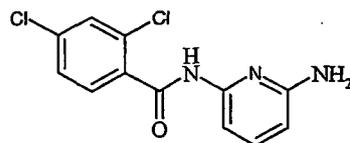
5 Usando un método similar a la preparación 48, el uso de 2,6-diaminopiridina (2,6 g, 24 mmol), dioxano (75 ml) y cloruro de 2,6-diclorobenzóilo (1,68 g, 8 mmol) (agitación a 25°C durante 16 h) proporciona el producto intermedio del título (1,5 g, rendimiento del 66%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 282,0$ (M+1)

Preparación 53. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



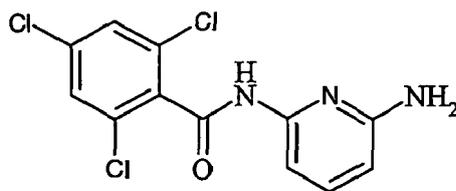
10 Usando un método similar a la preparación 48, el uso de 2,6-diaminopiridina (2,6 g, 24 mmol), dioxano (75 ml) y cloruro de 2,6-difluorobenzóilo (1,4 g, 8 mmol) (agitación a 25°C durante 16 h), proporciona el producto intermedio del título (1,5 g, rendimiento del 75%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 250,1$ (M+1).

15 Preparación 54. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2,4-diclorobenzamida



20 Usando un método similar a la preparación 48, el uso de cloruro de 2,4-diclorobenzóilo (838 mg, 4 mmol) (agitación a 0-25°C durante 16 h), proporciona el producto intermedio del título (621 mg, rendimiento del 56%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 282,0$ (M+1).

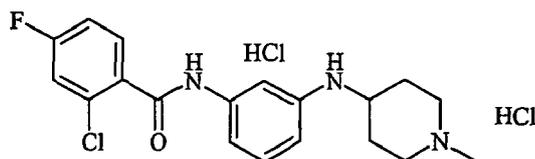
25 Preparación 55. N-(6-Aminopiridin-2-il)-2,4,6-triclorobenzamida



30 Usando un método similar a la preparación 48, el uso de 2,6-diaminopiridina (2,6 g, 12 mmol), dioxano (80 ml) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzóilo (1,95 g, 8 mmol) (agitación a 0-25°C durante 16 h) proporciona el producto intermedio del título (1,0 g, rendimiento del 39%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 316,0$ (M+1).

Ejemplos

35 Ejemplo 1. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



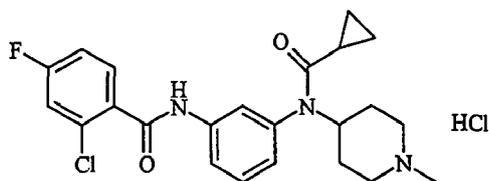
Se combinan 2-cloro-4-fluoro-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 1, 200 mg, 0,756 mmol), 1-metilpiperidin-4-

- ona (0,093 ml, 0,756 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (208 mg, 0,982 mmol), ácido acético (0,043 ml, 0,756 mmol) y diclorometano (8 ml). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con diclorometano (5 ml) y se lava dos veces con hidróxido de sodio (10 ml, ac. 1 N). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con NaCl acuoso saturado (10 ml). Se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran a presión reducida y se concentran hasta sequedad. Se purifican mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice Biotage® eluyendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y amoniaco 2 N en metanol para dar la base libre del compuesto del título (239 mg, 87%). Se disuelve el residuo en dietil éter y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se tritura la goma resultante con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg): pf 180°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 362,1 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 7,80-7,75 (m, 2H), 7,23 (sa, 1H), 7,19 (dd, J = 2,4 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4 Hz, 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,0 Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,68 (da, J = 7,9 Hz, 1H), 3,36 (sa, 1H), 2,92-2,81 (ma, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,82 - 2,17 (ma, 2H), 2,10 (da, J = 13,0 Hz, 2H), 1,64-1,51 (ma, 2H). Análisis calculado para C₁₉H₂₃Cl₃FN₃O: C, 51,95; H, 5,39; N, 9,57. Hallado: C, 52,03; H, 5,46; N, 9,17.
- 15 Alternativamente, a una disolución de 1-metil-4-(3-aminofenilamino)piperidina (92 g, 17 mmol) y trietilamina (156 ml, 39 mmol) en THF seco (1 l), se le añade gota a gota cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (3,6 g, 18,6 mmol), bajo nitrógeno, a lo largo de 1 h, manteniendo la T_{masa} entre 20°C y 26°C. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 1 h. Se extingue la mezcla de reacción con agua (100 ml) y NaOH al 30% (40 ml) para obtener una disolución bifásica (pH~8-9). Se extrae con metil t-butil éter (500 ml), se lava la fase orgánica con agua (100 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida para obtener 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida como un sólido amorfo. Se suspende el sólido con metil t-butil éter (400 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente, se añade ciclohexano (100 ml) y metil t-butil éter (250 ml). Se filtran los cristales resultantes, se aclaran con metil t-butil éter (160 ml) y se secan a presión reducida a 50°C durante la noche para obtener 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida como un polvo blanco (123 g, rendimiento del 76%).

Ejemplo 1A. Sal de fumarato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida.

- Se añade ácido fumárico (170 mg; 1,46 mmol) a una suspensión de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (base libre del ejemplo 1, 500 mg, 1,38 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. Se calienta la suspensión a reflujo durante 1 h, se enfría hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 2 h. Se filtran los cristales, se lavan con isopropanol (2 x 0,5 ml) y se secan a presión reducida a 40°C para dar un sólido blanco (665 mg, rendimiento del 100%). Se resuspenden estos cristales (100 mg; 0,21 mmol) en agua (1 ml) y se agitan a temperatura ambiente. Tras 5 min. de agitación, la suspensión se vuelve una disolución homogénea naranja (tras aproximadamente 5 min.) y luego aparecen cristales finos (tras aproximadamente 10 min.). Se agita posteriormente la mezcla durante la noche. Luego se filtra la suspensión, se lava el sólido con agua (0,1 ml) y se seca a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco puro (76 mg, rendimiento del 76%).

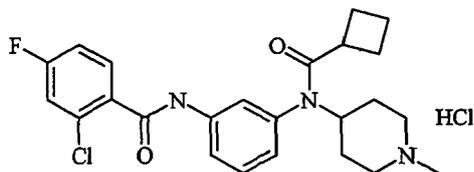
- 40 Ejemplo 2. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-ciclopropilcarbonil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



- Se combinan diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (ejemplo 1, 48 mg, 0,134 mmol), dioxano (1 ml) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (0,013 ml, 0,148 mmol). Se agita y se calienta (106°C) en un bloque de reacción J-Kem® durante 2 h. Se carga en una columna SCX (Varian) y se eluye con amoniaco 2 M-metanol para dar la base libre del compuesto del título (54 mg, 93%). Seguir un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 1 proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (47 mg): pf 133-6°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 430,1 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 8,31 (sa, N-H), 7,76 (dd, J = 6,0 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,4 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 2,4 Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 2,80 (da, J=11,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (td, J = 2,2 Hz, 12,1 Hz, 2H), 1,83-1,69 (ma, 2H), 1,59 - 1,37 (ma, 2H), 1,21-1,13 (m, 1H), 0,99 - 0,89 (ma, 2H), 0,56 (da, J = 7,4 Hz, 2H). Análisis calculado para C₂₃H₂₆Cl₂FN₃O₂·0,8H₂O: C, 57,46; H, 5,79; N, 8,74. Hallado: C, 57,16; H, 5,73; N, 8,70.

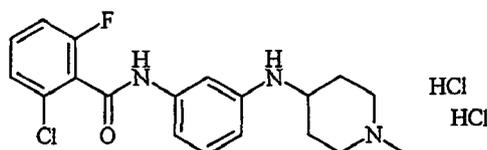
55

Ejemplo 3. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-ciclobutanocarbonil-N-(1-metilpiperidin-4-il))amino)fenil)benzamida



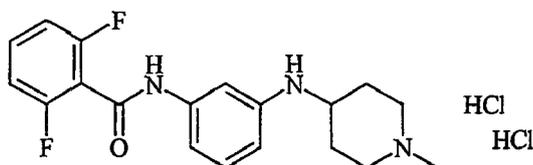
5 Usando un método similar al ejemplo 2, el uso de cloruro de ciclobutilcarbonilo (0,017 ml, 0,148 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre, 46 mg, 78%; clorhidrato, 30 mg): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 444,2$ (M+1), $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 8,29 (sa, N-H), 7,77 (dd, $J = 6,0$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,50 - 7,48 (sa, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (td, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,56 (tt, $J = 4,2$ Hz, 12,1 Hz, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 3H), 2,32 - 2,18 (m, 5H), 2,06 (td, $J = 2,1$ Hz, 12,1 Hz, 2H), 1,82 - 1,64 (ma, 6H), 1,54-1,32 (ma, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C, 57,83; H, 6,07; N, 8,43. Hallado: C, 57,77; H, 5,97; N, 8,36.

Ejemplo 2. Diclorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



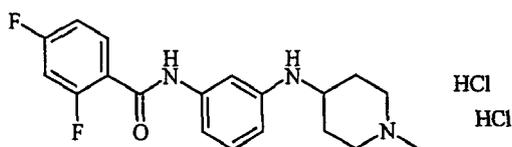
15 Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 2-cloro-6-fluoro-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 2, 300 mg, 1,133 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 358 mg, 87%; diclorhidrato 415 mg): pf 192-4°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 362,0$ (M+1), $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,41 (sa, N-H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,24 (sa, 1H), 7,13 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,08 (td, $J = 0,9$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (da, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,35 (sa, N-H), 2,88 - 2,80 (ma, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (ta, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,12 - 2,05 (ma, 2H), 1,61-1,50 (ma, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$: C, 52,49; H, 5,33; N, 9,66. Hallado: C, 52,24; H, 5,43; N, 9,27.

25 Ejemplo 5. Diclorhidrato de 2,6-difluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



30 Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 2,6-difluoro-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 3, 300 mg, 1,208 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 355 mg, 85%; diclorhidrato 411 mg): pf 198°C (desc.); espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 346,0$ (M+1), $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,55 (sa, N-H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,24 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,66 (dd, $J = 1,4$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,67 (da, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,34 (sa, N-H), 2,83 (da, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (ta, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,08 (da, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 54,55; H, 5,54; N, 10,04. Hallado: C, 54,78; H, 5,69; N, 9,78.

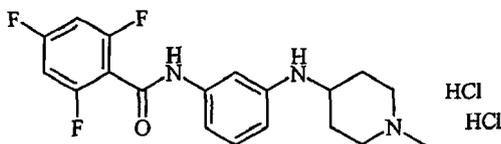
Ejemplo 6. Diclorhidrato de 2,4-difluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



40 Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 2,4-difluoro-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 4, 307 mg, 1,236 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 394 mg, 92%; diclorhidrato 394 mg): pf 262°C (desc.); espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 346,0$ (M+1), $^1\text{H-RMN}$ (base libre,

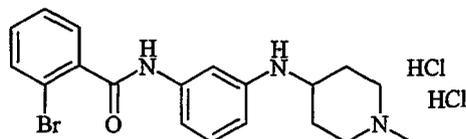
CDCl₃): 8,20 - 8,02 (m, 2H), 7,14 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 1,3 Hz, 7,9 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 1,9 Hz, 7,9 Hz, 1H), 3,58 (da, J = 8,1 Hz, 1H), 3,27 (sa, N-H), 2,73 (da, J = 11,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (ta, J = 11,1 Hz, 2H), 2,01 (da, J = 12,9 Hz, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H).

5 Ejemplo 7. Diclorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



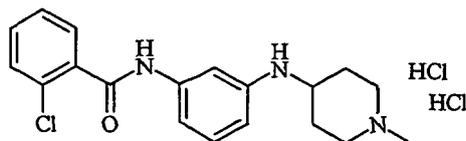
10 Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 2,4,6-trifluoro-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 5, 290 mg, 1,089 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 355 mg, 90%; diclorhidrato 355 mg): pf 257°C (desc.); espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 364,0 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 7,43 (sa, N-H), 7,13 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,4 Hz, 7,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 1,9 Hz, 8,1 Hz, 1H), 3,59 (da, J = 8,0 Hz, 1H), 3,25 (sa, N-H), 2,72 (da, J = 11,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (ta, J = 11,2 Hz, 2H), 2,00 (da, J = 11,7 Hz, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H).

15 Ejemplo 8. Diclorhidrato de 2-bromo-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



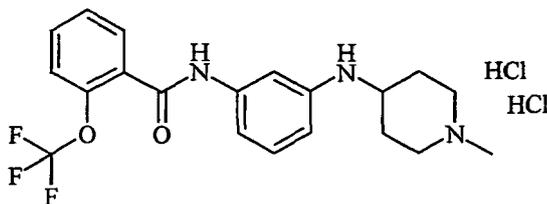
20 Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 2-bromo-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 6, 304 mg, 1,044 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 377 mg, 93%; diclorhidrato 395 mg): pf 192-3°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 388,1 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 7,65-7,60 (m, 2H), 7,57 (sa, NH), 7,40 (td, J = 1,1 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 1,7 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,24 (ta, J = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,5 Hz, 7,9 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 2,0 Hz, 8,1 Hz, 1H), 3,68 (da, J = 7,9 Hz, 1H), 3,38 - 3,29 (ma, 1H), 2,82 (da, J = 11,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (ta, J = 11,2 Hz, 2H), 2,08 (da, J = 12,9 Hz, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H). Análisis calculado para C₁₉H₂₄BrCl₂N₃O·0,25H₂O: C, 49,00; H, 5,30; N, 9,02. Hallado: C, 49,11; H, 5,36; N, 8,69.

30 Ejemplo 9. Diclorhidrato de 2-cloro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



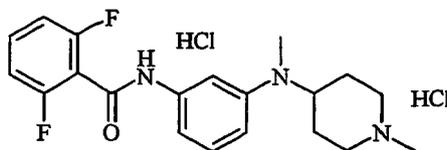
35 Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 2-cloro-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 7, 300 mg, 1,216 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 331 mg, 79%; diclorhidrato 333 mg): pf 206-8°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 344,0 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 7,75 (sa, N-H), 7,73 (dd, J = 2,0 Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,25 (ta, J = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 1,3 Hz, 7,9 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 2,0 Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,67 (da, = 7,7 Hz, 1H), 3,39 - 3,29 (ma, 1H), 2,83 (da, J = 11,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (ta, J = 11,5 Hz, 2H), 2,09 (da, J = 12,5 Hz, 2H), 1,59-1,48 (ma, 2H). Análisis calculado para C₁₉H₂₄Cl₃N₃O·0,5H₂O: C, 53,60; H, 5,92; N, 9,87. Hallado: C, 53,94; H, 5,91; N, 9,70.

40 Ejemplo 10. Diclorhidrato de 2-trifluorometoxi-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



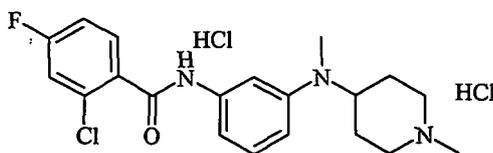
Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 2-trifluorometoxi-N-(3-aminofenil)benzamida (preparación 8, 300 mg, 1,013 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 274 mg, 69%; diclorhidrato 325 mg): pf 159-62°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 394,2 (M+1)$, $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 8,18 (sa, N-H), 8,07 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,45 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,21 (sa, 1H), 7,13 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 6,68 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,41 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,67 (da, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H), 3,38 - 3,28 (ma, 1H), 2,81 (da, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22 - 2,04 (ma, 4H), 1,58-1,46 (ma, 2H).

Ejemplo 11. Diclorhidrato de 2,6-difluoro-N-(3-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



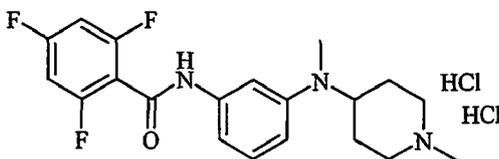
Se combinan 1-metil-4-(N-(3-aminofenil)-N-metilamino)piperidina (preparación 11, 101 mg, 0,307 mmol), diclorometano (6 ml) y piridina (0,125 ml, 1,535 mmol) a 0°C. Se añade cloruro de 2,6-difluorobenczoilo (0,048 ml, 0,384 mmol) puro y se continúa agitando durante 1 h. Se diluye con diclorometano (5 ml) y se lava con hidróxido de sodio (ac. 1 N, 2 x 8 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran a presión reducida y se concentran hasta sequedad. Se purifican mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con una mezcla 20/1 de diclorometano/(amoníaco 2 N en metanol) para dar la base libre del compuesto del título (88 mg, 80%). Seguir un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 1 proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo (89 mg): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 360,1 (M+1)$, $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,56 (sa, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,00 (t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,78 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 8,2 Hz, 1H), 3,71- 3,63 (ma, 1H), 3,14 - 3,04 (ma, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,41 (sa, 3H), 2,11-1,97 (ma, 2H), 1,79 (da, $J = 13 \text{ Hz}$, 2H).

Ejemplo 12. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



Usando un método similar al ejemplo 11, el uso de cloruro de 2-cloro-4-fluorobenczoilo (0,049 ml, 0,384 mmol) proporciona el compuesto del título (base libre 102 mg, 89%; diclorhidrato 67 mg, sólido blanco): pf 172°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 376,1 (M+1)$, $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,30 (sa, N-H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 8,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,03 (da, $J = 11,0 \text{ Hz}$, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,15 (ma, 2H), 2,01 - 1,89 (ma, 2H), 1,76 (da, $J = 12,0 \text{ Hz}$, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 53,53; H, 5,61; N, 9,36. Hallado: C, 53,19; H, 5,79; N, 9,36.

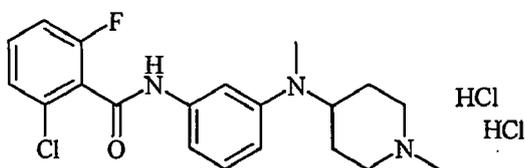
Ejemplo 13. Diclorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-(3-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



Se carga triclorhidrato de 1-metil-4-(N-(3-aminofenil)-N-metilamino)piperidina (preparación 11, 240 mg, 1,094 mmol) en metanol (2 ml) en una columna SCX (cartucho de 2 g, Varian). Se eluye con amoníaco (2,0 M en metanol) para obtener la base libre correspondiente. Se concentra hasta sequedad. Se disuelve el aceite marrón resultante en dioxano (2 ml) y se divide la disolución en dos alícuotas (2 x 1 ml). Se toma una de las alícuotas y se añade dioxano (1 ml). Se añade cloruro de 2,4,6-trifluorobenczoilo (0,052 ml, 0,401 mmol) puro. Se agita y se calienta a 106,5°C durante 2 h. Se enfría hasta temperatura ambiental y se carga en una columna SCX (cartucho de 1 g, Varian). Se eluye con amoníaco (2,0 M en metanol). Se purifica adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla 20/1 de diclorometano y amoníaco 2,0 M en metanol para proporcionar la base libre del compuesto del título (86 mg, 62%). Seguir un método de formación de sales similar al ejemplo 1 proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (99 mg): pf 199-200°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 378,2 (M+1)$, $^1\text{H-RMN}$

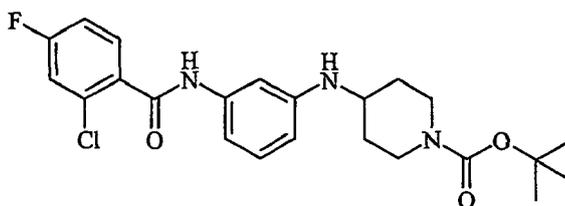
RMN (base libre, CDCl_3): 7,44 (sa, N-H), 7,31 (sa, 1H), 7,19 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 3H), 6,60 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,64 (tt, $J = 4,0$ Hz, 11,9 Hz, 1H), 3,05 (da, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (ma, 2H), 2,06-1,92 (ma, 2H), 1,76 (da, $J = 12,2$ Hz, 2H).

5 Ejemplo 14. Diclorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-N-(3-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



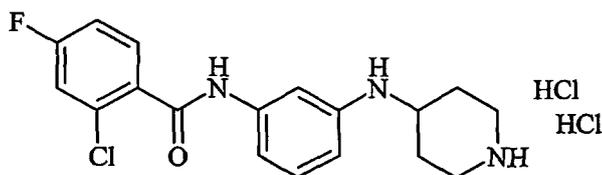
10 Usando un método similar al ejemplo 13, el uso de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo (0,052 ml, 0,401 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 100 mg, 73%; diclorhidrato 114 mg): pf 214-7°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 376,2$ (M+1), $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,44 (sa, N-H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,09 (da, $J = 10,1$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,33-2,22 (ma, 2H), 2,12-1,99 (ma, 2H), 1,79 (da, $J = 11,9$ Hz, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$: C, 53,53; H, 5,61; N, 9,36. Hallado: C, 53,85; H, 5,72; N, 8,99.

Preparación 56. Éster t-butílico del ácido 4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)fenilamino)piperidin-1-carboxílico



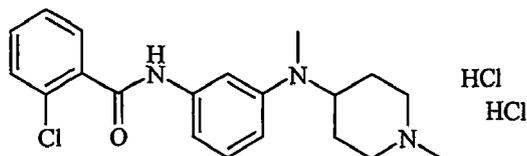
20 Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 1-t-butoxicarbonil-4-piperidona (158 mg, 0,793 mmol) proporciona el compuesto de base libre del título (288 mg, 97%) como una espuma blanquecina: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 446,2$ (M-1); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,81 (sa, N-H), 7,76 (dd, $J = 6,1$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (sa, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (td, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,72 (da, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,45 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (ma, 1H), 3,50 - 3,41 (ma, 1H), 2,92 (ta, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,09 - 2,01 (ma, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,71-1,54 (ma, 2H), 1,39-1,33 (ma, 2H).

Ejemplo 15. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(piperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



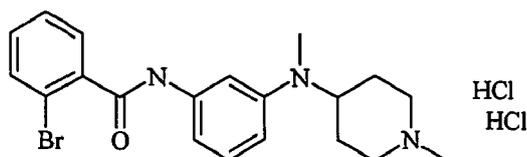
30 Se combinan cloruro de acetilo (5 ml) y metanol seco (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agita durante 1 h a 0°C. Se añade una disolución de éster t-butílico del ácido 4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)fenilamino)piperidin-1-carboxílico (preparación 56, 72 mg, 0,161 mmol) en metanol (2 ml). Se agita durante la noche. Se concentra a presión reducida. Se tritura con dietil éter (1 ml) para proporcionar una espuma de color amarillo pálido del compuesto del título: pf 255-7°C; espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 348,2$ (M+1). Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C, 49,28; H, 5,28; N, 9,58. Hallado: C, 49,15; H, 4,96; N, 9,56.

Ejemplo 16. Diclorhidrato de 2-cloro-N-(3-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



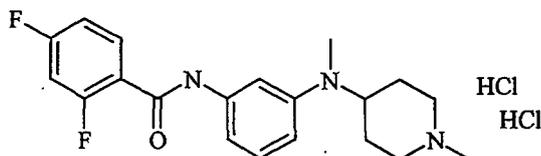
- 5 Se combinan diclorhidrato de 2-cloro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (Ejemplo 9, 100 mg, 0,240 mmol), metanol (3 ml) y formaldehído (ac. al 37%, 0,195 ml, 2,39 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se enfría hasta 0°C. Se añade ácido acético (0,412 ml, 7,20 mmol) y cianoborohidruro de sodio (26 mg, 0,420 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra hasta sequedad. Se disuelve el residuo en una mezcla 2/1 de acetato de etilo y hexanos (8 ml) y se lava con hidróxido de sodio (ac. 1 N, 2 x 6 ml).
- 10 Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica a través de cromatografía ultrarrápida eluyendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y amoniaco 2 M en metanol para proporcionar la base libre del compuesto del título (69 mg, 80%). Seguir un método de formación de sales similar al ejemplo 1 proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (83 mg, sólido blanco): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 358,2 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 7,97 (sa, N-H), 7,66 (dd, J = 1,7 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,27 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,5 Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 2,3 Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,59 (tt, J = 3,9 Hz, 11,7 Hz, 1H), 2,90 (da, J = 11,7 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (td, J = 2,3 Hz, 12,0 Hz, 2H), 1,82 (qd, J = 3,9 Hz, 12,0 Hz, 2H), 1,70 (da, J = 12,0 Hz, 2H). Análisis calculado para C₂₀H₂₆Cl₃N₃O·0,25H₂O: C, 55,18; H, 6,14; N, 9,65. Hallado: C, 55,03; H, 6,11; N, 9,26.

20 Ejemplo 17. Diclorhidrato de 2-bromo-N-(3-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



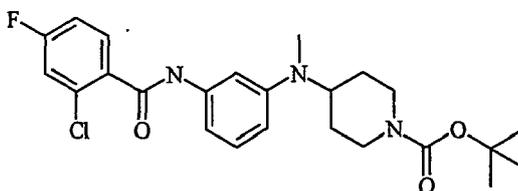
- 25 Usando un método similar al ejemplo 16, el uso de diclorhidrato de 2-bromo-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (ejemplo 8, 100 mg, 0,217 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 62 mg, 71%; diclorhidrato 73 mg): pf 196-7°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 402,2 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 7,76 (da, J = 11,3 Hz, N-H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,42-7,16 (m, 4H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 1H), 3,67 - 3,55 (ma, 1H), 2,98 - 2,89 (ma, 2H), 2,79 (sa, 3H), 2,27 (sa, 3H), 2,13 - 2,02 (ma, 2H), 1,92-1,78 (ma, 2H), 1,77-1,68 (ma, 2H). Análisis calculado para C₂₀H₂₆BrCl₂N₃O·0,5H₂O: C, 49,61; H, 5,62; N, 8,68. Hallado: C, 49,84; H, 5,85; N, 8,36.

Ejemplo 18. Diclorhidrato de 2,4-difluoro-N-(3-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida



- 35 Usando un método similar al ejemplo 16, el uso de diclorhidrato de 2,4-difluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (ejemplo 6, 100 mg, 0,239 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (base libre 79 mg, 92%; diclorhidrato 94 mg): pf 165-8°C; espectro de masas (base libre, pulverización iónica): m/z = 360,3 (M+1), ¹H-RMN (base libre, CDCl₃): 8,28 (da, J = 13,8 Hz, N-H), 8,21- 8,12 (ma, 1H), 7,29 - 7,23 (ma, 1H), 7,19 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,77 (ma, 3H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (ma, 1H), 2,99 - 2,88 (ma, 2H), 2,81 (sa, 3H), 2,30 (sa, 3H), 2,09 (ta, J = 11,0 Hz, 2H), 1,92 - 1,78 (ma, 2H), 1,73 (da, J = 11,0 Hz, 2H). Análisis calculado para C₂₀H₂₅Cl₂F₂N₃O: C, 55,56; H, 5,83; N, 9,72. Hallado: C, 55,62; H, 5,95; N, 9,69.

Preparación 57. Éster t-butilico del ácido 4-(N-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)fenil)metilamino)piperidin-1-carboxílico



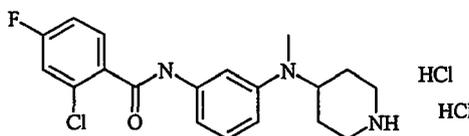
5

Usando un método similar al ejemplo 16, el uso de éster t-butilico del ácido 4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)fenilamino)piperidin-1-carboxílico (preparación 56, 165 mg, 0,368 mmol) proporciona el compuesto de base libre del título (169 mg, 99%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 462,2$ ($M+1$). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,13 (sa, N-H), 7,67 (dd, $J = 6,0$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,31 (ta, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,01 (td, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,83 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,14 (ma, 2H), 3,72 (tt, $J = 3,8$ Hz, 11,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,73 (m, 5H), 1,74 - 1,56 (ma, 4H), 1,45 (s, 9H).

10

Ejemplo 19. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-piperidin-4-il)metilamino)fenil)benzamida

15

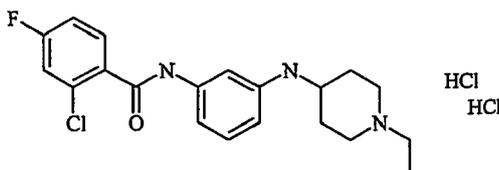


20

Usando un método similar al ejemplo 15, el uso de éster t-butilico del ácido 4-(N-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)fenil)metilamino)piperidin-1-carboxílico (preparación 57, 169 mg, 0,366 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanquecino: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 362,1$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,84 (sa, N-H), 7,68 (dd, $J = 6,1$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,00 (td, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,75 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,59 (ma, 1H), 3,25 - 3,08 (ma, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (ma, 2H), 1,81-1,60 (ma, 4H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 52,27; H, 5,36; N, 9,63. Hallado: C, 52,60; H, 5,75; N, 9,29.

25

Ejemplo 20. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-etilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida

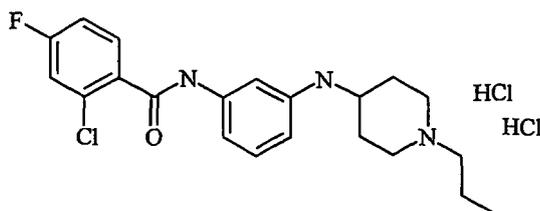


30

Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 1-etilpiperidin-4-ona (0,102 ml, 0,756 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (143 mg, 50%): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 376,1$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,77 (sa, N-H), 7,76 (dd, $J = 6,1$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,5$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (td, $J = 2,5$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 6,67 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 3,67 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,39 - 3,29 (ma, 1H), 2,92 - 2,85 (ma, 2H), 2,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,16 - 2,05 (ma, 4H), 1,55-1,44 (ma, 2H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

35

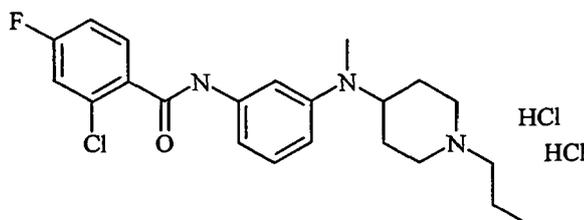
Ejemplo 21. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-propilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



40

Usando un método similar al ejemplo 1, el uso de 1-propilpiperidin-4-ona (0,114 ml, 0,756 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (262 mg, 89%): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 390,2$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,89 (sa, N-H), 7,71 (dd, $J = 6,0$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,19 (ta, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 2,5$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (td, $J = 2,5$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,68 (da, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,67 (da, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,36 - 3,26 (ma, 1H), 2,86 (da, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (ma, 4H), 1,56 - 1,43 (ma, 4H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 22. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-(1-propilpiperidin-4-il)metilamino)fenil)benzamida

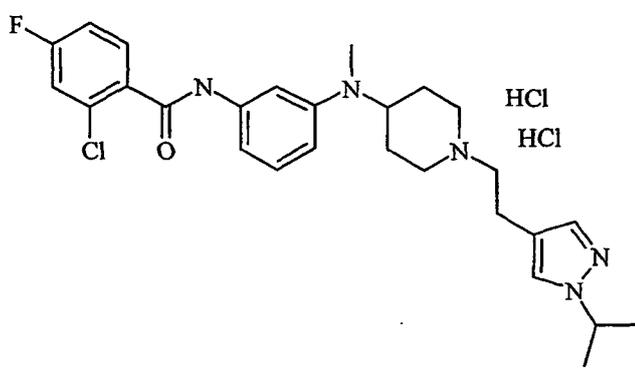


10

Usando un método similar al ejemplo 16, el uso de diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-propilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (ejemplo 21, 71 mg, 0,153 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (43 mg, 69%): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 404,1$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,87 (sa, N-H), 7,64 (dd, $J = 6,1$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,97 (td, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 3,54 (tt, $J = 3,8$ Hz, 11,7 Hz, 1H), 2,97 (da, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,27 - 2,22 (m, 2H), 1,98 (ta, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,80 (qda, $J = 3,5$ Hz, 12,5 Hz, 2H), 1,66 (da, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

15

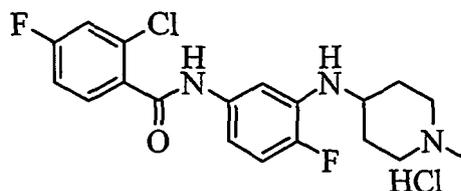
20 Ejemplo 23. Diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-(1-(2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etil)piperidin-4-il)metilamino)fenil)benzamida



25 Se combinan 1-isopropil-2-hidroxietil-1H-pirazol (preparación 10, 2 g, 12,9 mmol) y trietilamina (3,6 ml, 25,9 mmol) en 30 ml de THF. Se añade cloruro de metanosulfonilo (1,3 ml, 15,6 mmol) y se agita durante 36 h. Se diluye con agua y acetato de etilo. Se separa y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a vacío. Se toma una parte de esta mezcla bruta (55 mg, 0,237 mmol) y se combina con diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-piperidin-4-il)metilamino)fenil)benzamida (ejemplo 19, 78 mg, 0,179 mmol), carbonato de potasio (99 mg, 0,716 mmol) y acetonitrilo (3 ml). Se agita y se calienta a 80°C durante la noche. Se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un tapón de sílice. Se concentra el filtrado. Se purifica a través de cromatografía ultrarrápida eluyendo con una mezcla 20/1 de CH_2Cl_2 y amoníaco 2,0 M en metanol. Se disuelve el residuo en dietil éter y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se tritura la goma resultante con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (53 mg, 60%): espectro de masas (base libre, pulverización iónica): $m/z = 498,1$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (base libre, CDCl_3): 7,79 (sa, N-H), 7,78 (dd, $J = 6,0$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (sa, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 2,5$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,80 (da, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,44 (septete, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,69 - 3,60 (ma, 1H), 3,11 (da, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,71-2,64 (ma, 2H), 2,60 - 2,55 (ma, 2H), 2,21-2,11 (ma, 2H), 1,94-1,83 (ma, 2H), 1,81-1,74 (ma, 2H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

40

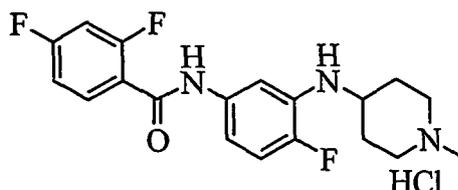
Ejemplo 24. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-fluorofenil)benzamida



5 Bajo una atmósfera inerte, se agita una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-amino-4-fluorofenil)benzamida (preparación 14, 481 mg, 1,7 mmol), 1-metil-4-piperidona (384 mg, 0,42 ml, 3,4 mmol), 1,2-dicloroetano (15 ml), tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) durante 15 min. Se añade ácido acético glacial (306 mg, 0,3 ml, 5,1 mmol). Tras 1 h, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (900 mg, 4,25 mmol). Se deja que la reacción continúe durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en acetato de etilo (200 ml) y se lava una vez con NaOH acuoso (2 N, 30 ml). Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica adicionalmente el residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 4%-6% (NH₃ 2 M en metanol) en CH₂Cl₂ para obtener la base libre del compuesto del título (443 mg, rendimiento del 69%). Se convierte el producto en su sal de HCl disolviéndolo en CH₂Cl₂ y tratando con HCl 1,0 M en exceso en dietil éter. Se añade más éter para hacer precipitar el compuesto del título como un sólido blanco: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 380,2 (M+1); Análisis calculado para C₁₉H₂₀ClF₂N₃O·HCl·H₂O: C, 52,54; H, 5,34; N, 9,68. Hallado: C, 52,93; H, 5,29; N, 9,65; LY 653915: ¹H-RMN δ (metanol-d₄) 7,72(dd, 1H), 7,60(m, 1H), 7,37(dd, 1H), 7,14(m, 3H), 3,74(m, 1H), 3,62(d, 2H), 3,30(dd, 2H), 2,88(s, 3H), 2,36(d, 2H), 1,93(m, 2H)

Ejemplo 25. Clorhidrato de 2,4-difluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-fluorofenil)benzamida

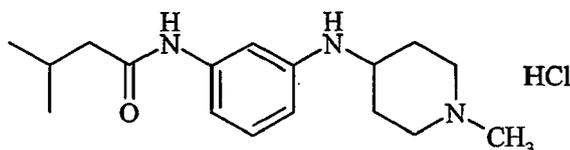
20



25 Usando un procedimiento similar al ejemplo 24, el uso de 2,4-difluoro-N-(3-amino-4-fluorofenil)benzamida (preparación 16, 452 mg, 1,7 mmol), 1-metil-4-piperidona (384 mg, 0,42 ml, 3,4 mmol), 1,2-dicloroetano (15 ml), tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g), ácido acético glacial (306 mg, 0,3 ml, 5,1 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (900 mg, 4,25 mmol) para obtener la base libre del compuesto del título (434 mg, rendimiento del 70%) y el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 364,1 (M+1); Análisis calculado para C₁₉H₂₀F₃N₃O·HCl·H₂O: C, 54,61; H, 5,55; N, 10,06. Hallado: C, 54,48; H, 5,36; N, 9,93; ¹H-RMN δ (metanol-d₄) 7,79(m, 1H), 7,63(d, 1H), 7,11(m, 4H), 3,74(m, 1H), 3,62(d, 2H), 3,30(dd, 2H), 2,88(s, 3H), 2,36(d, 2H), 1,93(m, 2H)

30

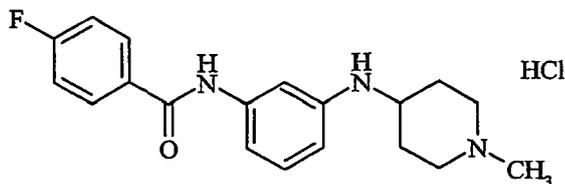
Ejemplo 26. Clorhidrato de 3-metil-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)butiramida



35 Se combinan triacetato de 1-metil-4-(3-aminofenilamino)piperidina (preparación 18, 460 mg, 1,17 mmol) y CH₂Cl₂ (13 ml); se agita y se enfría hasta 0°C. Se añade cloruro de isovalerilo (135 μl, 1,05 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se carga en un cartucho SCX de 5 g (Mega Bond Elut, Varian). Se lava la resina con metanol, luego se eluye el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se concentra a vacío y se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 1-15% (amoníaco 2 M en metanol) en CH₂Cl₂. Se concentra a vacío. Se disuelve el aceite purificado (115 mg, rendimiento aislado del 38%) en metanol, se añade NH₄Cl sólido (21,2 mg, 1 eq.) y se sonica la disolución a temperatura ambiente durante 15 min. Se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 290,2 (M+1); Análisis calculado para C₁₇H₂₈ClN₃O·0,1 H₂O: Teórico: C, 62,31; H, 8,67; N, 12,82. Hallado: C, 62,32; H, 8,78; N, 12,56.

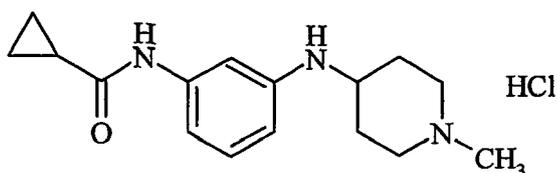
40

Ejemplo 27. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



- 5 Un método similar al ejemplo 26, usando cloruro de 4-fluorobenoílo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (127 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 328,1$ ($M+1$); Análisis calculado para $C_{19}H_{23}ClFN_3O \cdot 0,1 H_2O$: Teórico: C, 62,41; H, 6,39; N, 11,49. Hallado: C, 62,13; H, 6,55; N, 11,14.

Ejemplo 28. Clorhidrato de ciclopropano-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)carboxamida

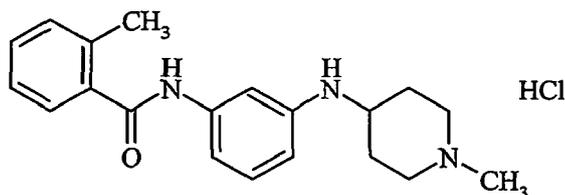


10

Un método similar al ejemplo 26, usando cloruro de ciclopropanocarbonilo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 274,1$ ($M+1$); Análisis calculado para $C_{16}H_{24}ClN_3O \cdot 1,0 H_2O$: Teórico: C, 58,62; H, 7,99; N, 12,82. Hallado: C, 58,47; H, 8,00; N, 12,73.

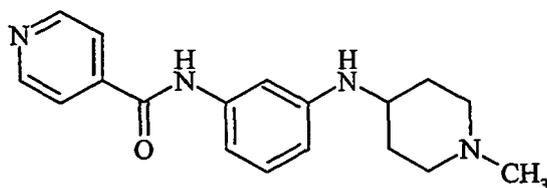
15

Ejemplo 29. Clorhidrato de 2-metil-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



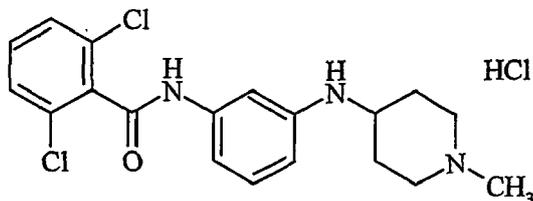
- 20 Un método similar al ejemplo 26, usando cloruro de 2-metilbenzoílo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 324,2$ ($M+1$); 1H -RMN δ (DMSO, ppm) 10,02 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,02 (t, $J = 8,1, 16,1$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,11 (sa, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,70 (m, 2H)

25 Ejemplo 30. N-(3-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)fenil)isonicotinamida



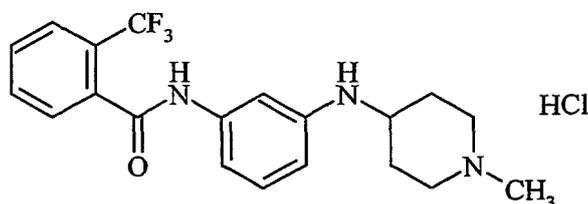
- 30 Un método similar al ejemplo 26, pero sin preparar la sal de HCl, usando cloruro de isonicotinilo, proporciona el compuesto del título como un aceite amarillo (30 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 310,0$ ($M+1$).

Ejemplo 31. Clorhidrato de 2,6-dicloro-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)benzamida



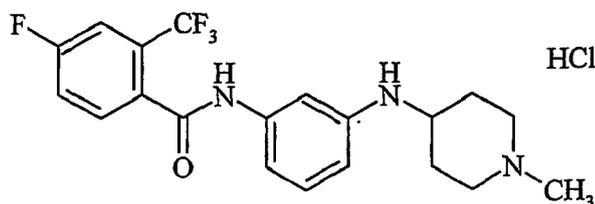
5 Un método similar al ejemplo 26, usando cloruro de 2,6-diclorobenzóilo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (174 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 378,0$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN } \delta$ (DMSO, ppm) 10,45 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 8,1, 16,1$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (sa, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

10 Ejemplo 32. Clorhidrato de N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)-2-trifluorometil-benzamida



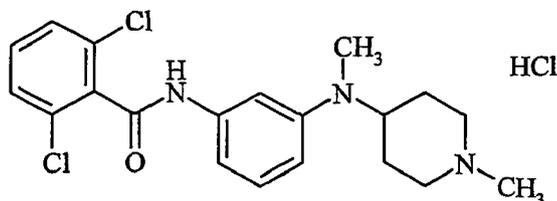
15 Un método similar al ejemplo 26, usando cloruro de 2-trifluorometilbenzóilo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (147 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 378,1$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN } \delta$ (DMSO, ppm) 10,29 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,04 (t, $J = 8,1, 16,1$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,10 (sa, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

20 Ejemplo 33. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)-2-trifluorometil-benzamida



25 Un método similar al ejemplo 26, usando cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzóilo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (174 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 396,1$ ($M+1$); Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: Teórico: C, 54,49; H, 5,26; N, 9,53. Hallado: C, 54,88; H, 5,56; N, 9,89.

Ejemplo 34. Clorhidrato de 2,6-dicloro-(3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)fenil)benzamida

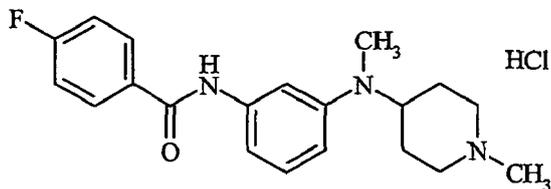


30 Se disuelve clorhidrato de 2,6-dicloro-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (ejemplo 31, 168 mg, 0,40 mmol) en 5 ml de metanol. Se añade un exceso de disolución acuosa de formaldehído al 50% (600 μl) y se agita la reacción durante 0,5 h. Se ajusta la disolución a $\text{pH} = 5$ mediante la adición de ácido acético, se añade cianoborohidruro de sodio (100 mg) y se agita la reacción durante unas 18 h más. Se carga en un cartucho SCX de 5 g (Mega Bond Elut, Varian). Se lava la resina con metanol, luego se retira el producto con NH_3 2 M/metanol. Se disuelve el aceite resultante (153 mg, rendimiento aislado del 98%) en metanol, se añade NH_4Cl (20,9 mg, 1 eq.)

como un sólido y se sonica la disolución a temperatura ambiente durante 15 min. Se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 392,3$ ($M+1$); pf $164,2^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 35. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)fenil)benzamida

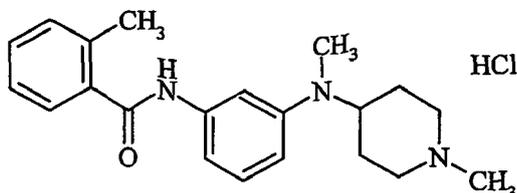
5



Un método similar al ejemplo 34, usando clorhidrato de 4-fluoro-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (ejemplo 27), proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 342,4$ ($M+1$); pf $76,1^{\circ}\text{C}$.

10

Ejemplo 36. Clorhidrato de 2-metil-N-(3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)fenil)benzamida

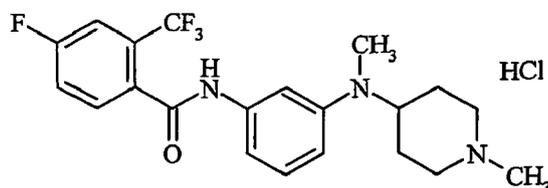


15

Un método similar al ejemplo 34, usando clorhidrato de 2-metil-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)benzamida (ejemplo 39), proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 338,4$ ($M+1$); pf $82,4^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 37. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)fenil)-2-trifluorometil-benzamida

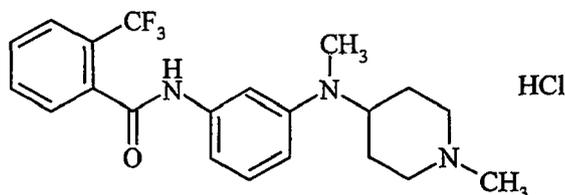
20



Un método similar al ejemplo 34, usando clorhidrato de 4-fluoro-N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)-2-trifluorometilbenzamida (ejemplo 33), proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (114 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 410,4$ ($M+1$); pf $113,8^{\circ}\text{C}$.

25

Ejemplo 38. Clorhidrato de N-(3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)fenil)-2-trifluorometil-benzamida

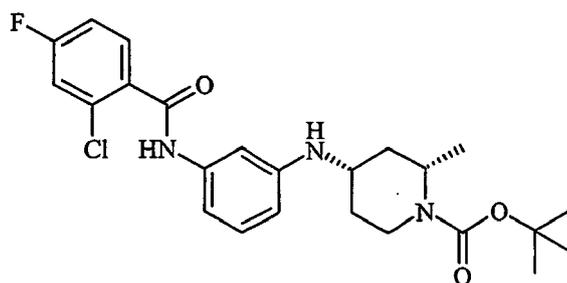


30

Un método similar al ejemplo 34, usando clorhidrato de N-(3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)fenil)-2-trifluorometilbenzamida (ejemplo 32), proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (125 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 392,4$ ($M+1$); pf $84,5^{\circ}\text{C}$.

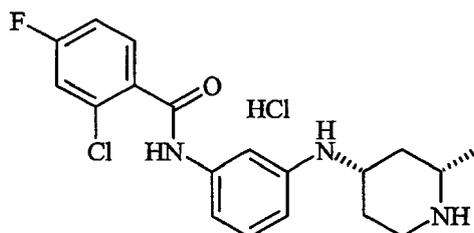
35

Preparación 58. Éster terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)-fenilamino)-2-metilpiperidin-1-carboxílico



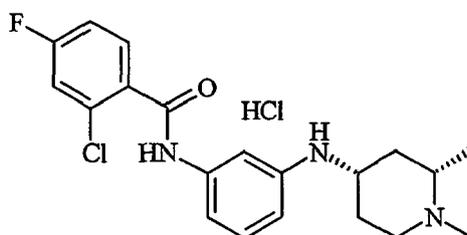
5 Se disuelven N-(3-amino-fenil)-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 1, 200 mg, 0,756 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2S)-2-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (161 mg, 0,756 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añaden
 5 ácido acético (52 μ l, 0,907 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (192 mg, 0,907 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se calienta la reacción hasta 45°C durante 4 h. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se carga en una columna SCX con metanol. Se lava la columna con metanol, se enjuaga con amoniaco 2 M en metanol y se concentra a vacío. Se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 20%-75%/hexano) para dar 161 mg (46%) del compuesto del título. Espectro de masas (pulverización iónica): m/z 462,4 (M+1); ¹H-RMN: δ (CDCl₃, ppm) 7,76 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (sa, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27, (m, 4H).

15 Ejemplo 39. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-((2S,4S)-3-(2-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida



20 Se disuelve éster terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-(3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenilamino)-2-metilpiperidin-1-carboxílico (preparación 58, 137 mg, 0,296 mmol) en tolueno (10 ml). Se añade cloruro de p-toluenosulfonilo (152 mg, 0,798 mmol) y se calienta hasta 100°C durante 2 h. Se enfría hasta temperatura ambiente y se carga en una columna SCX con metanol. Se lava la columna con metanol, se enjuaga con amoniaco 2 M en metanol y se concentra a vacío. Se purifica mediante cromatografía en columna (el 0%-15% de NH₃ 2 M en metanol/CH₂Cl₂) para dar un aceite. Se prepara la sal de clorhidrato mediante sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 75 mg (64%) del compuesto del título. Espectro de masas (pulverización iónica): m/z =362,1 (M+1); ¹H-RMN δ (D₂O/DCl, ppm) 7,78 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,21 (t, J= 9 Hz, 18 Hz, 2H), 7,07 (t, J= 9,0 Hz, 18,0 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,20 (d, J= 6,6 Hz, 3H); pf 202°C (desc.).

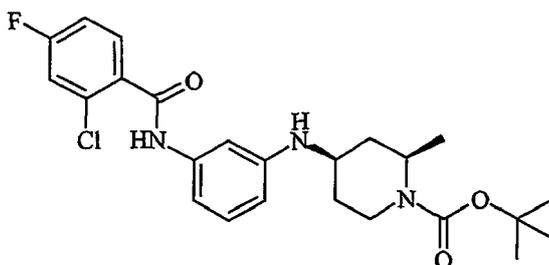
30 Ejemplo 40. Clorhidrato de 2-cloro-N-((2S,4S)-3-(1,2-dimetil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-4-fluoro-benzamida



35 Se disuelve clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-((2S,4S)-3-(2-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida (ejemplo 39, 50 mg, 0,125 mmol) en metanol (5 ml). Se añade ácido acético (22 μ l, 0,375 mmol) seguido por cianoborohidruro de sodio (11,8 mg, 0,188 mmol). Se enfría hasta 0°C y se añade formaldehído al 37% (11,2 μ l, 0,138 mmol). Se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se añade bicarbonato de sodio saturado acuoso y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a vacío. Se purifican mediante cromatografía en

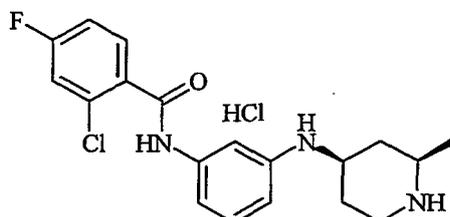
columna (el 0%-10% de NH_3 2 M en metanol / CH_2Cl_2) para dar un aceite. Se prepara la sal de clorhidrato mediante sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 28 mg (54%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z 376,2 (M+1); $^1\text{H-RMN}$ δ $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$, ppm) 7,71 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); pf 91-4°C.

Preparación 59. Éster terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenilamino)-2-metilpiperidin-1-carboxílico



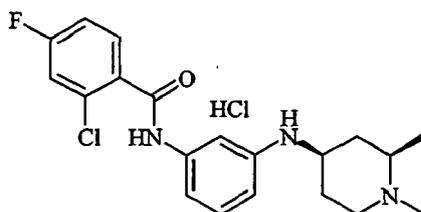
Se disuelve N-(3-amino-fenil)-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 1, 200 mg, 0,756 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2R)-2-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (161 mg, 0,756 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añade ácido acético (52 μl , 0,907 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (192 mg, 0,907 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se calienta la reacción hasta 45°C durante 4 h. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se carga en una columna SCX con metanol. Se lava la columna con metanol, se enjuaga con amoníaco 2 M en metanol y se concentra a vacío. Se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 20%-75%/hexano) para dar 80 mg (23%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 462,4$ (M+1); $^1\text{H-RMN}$: δ (CDCl_3 , ppm) 7,76 (m, 2H), 7,20 (m, 1 H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1 H), 6,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (sa, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27, (m, 4H).

Ejemplo 41. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-((2R,4R)-3-(2-metilpiperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida



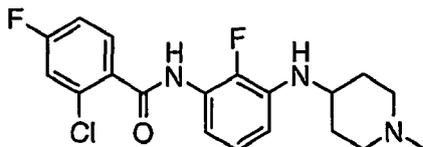
Se disuelve éster terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenilamino)-2-metilpiperidin-1-carboxílico (preparación 59, 119 mg, 0,258 mmol) en tolueno (5 ml). Se añade cloruro de p-toluenosulfonilo (152 mg, 0,798 mmol) y se calienta hasta 100°C durante 3 h. Se enfría hasta temperatura ambiente y se carga en una columna SCX con metanol. Se lava la columna con metanol, se enjuaga con amoníaco 2 M en metanol y se concentra a vacío. Se purifica mediante cromatografía en columna (el 0%-10% de NH_3 2 M en metanol/ CH_2Cl_2) para dar un aceite. Se prepara la sal de clorhidrato mediante sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 40 mg (39%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 362,1$ (M+1); $^1\text{H-RMN}$ δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$, ppm) 7,78 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,21 (t, $J = 9,0$ Hz, 18,0 Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 9,0$ Hz, 18,0 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); pf 182-5°C.

Ejemplo 42. Clorhidrato de 2-cloro-N-((2R,4R)-3-(1,2-dimetilpiperidin-4-ilamino)-fenil)-4-fluoro-benzamida



Se disuelve clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-((2R,4R)-3-(2-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida (ejemplo 41, 30 mg, 0,075 mmol) en metanol (5 ml). Se añade ácido acético (13 μ l, 0,225 mmol) seguido por cianoborohidruro de sodio (7,1 mg, 0,113 mmol). Se enfría hasta 0°C y se añade formaldehído al 37% (6,7 μ l, 0,083 mmol). Se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se añade bicarbonato de sodio saturado acuoso y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a vacío. Se purifican mediante cromatografía en columna (el 0%-10% de NH₃ 2 M en metanol/CH₂Cl₂) para dar un aceite. Se prepara la sal de clorhidrato mediante sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 21 mg (68%) del compuesto del título. Espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 376,4 (M+1); pf 159-62°C.

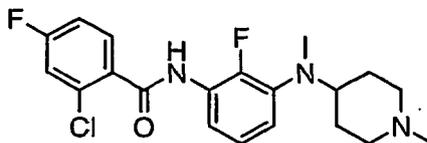
Ejemplo 43. 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(1-metil-piperidinilamino)-fenil)-benzamida



Se mezclan 2-fluoro-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,3-diamina (preparación 20) (0,08 g) y cloruro de 2-cloro-4-fluorobenoilo (83 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. Se reparte la mezcla de reacción entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (10 g) (diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente) para dar 0,106 g del compuesto del título (rendimiento del 78%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 380 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃): 8,19 (s a, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,52 (ddd, 1H), 3,76 (d a, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,81 (d a, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Se disuelve la benzamida en metanol, se añaden 0,28 ml de HCl 1 N en éter y se evapora para dar su monosal de ácido clorhídrico.

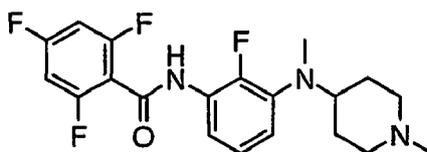
Ejemplo 44. 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-fenil)-benzamida



Se calienta 2-fluoro-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,3-diamina (preparación 22, 44 mg) con cloruro de 2-cloro-4-fluorobenoilo (40 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) a reflujo durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con metanol (5 ml) y se carga en una columna SCX (10 g). Tras lavar con metanol, se eluye el producto con NH₃ 2 M en metanol, se evapora para dar 73 mg del compuesto del título: espectro de masas (pulverización eléctrica) m/z = 394 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃): 8,29 (d a, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H); 7,05 (m, 2H), 6,77 (ddd, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Se disuelve la benzamida en cloruro de metileno y se añaden 0,185 ml de HCl 1 N en éter y se evapora, se seca a vacío para dar su monosal de ácido clorhídrico.

Ejemplo 45. 2,4,6-Trifluoro-N-(2-fluoro-3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-fenil)-benzamida



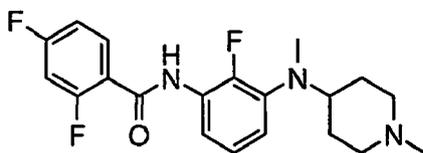
Se calienta una mezcla de 2-fluoro-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,3-diamina (preparación 22, 60 mg) y cloruro de 2,4,6-trifluorobenoilo (59 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con metanol (5 ml) y se carga en una columna SCX (10 g). Tras lavar con metanol, se eluye el producto con NH₃ 2 M en metanol, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice (4 g, disolvente: diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente) para dar 94 mg del compuesto del título: espectro de masas (pulverización eléctrica) m/z = 396 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃): 7,96 (m, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,79 (m, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,16 (m, 3H), 2,91 (d

a, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Se disuelve la benzamida en metanol (2 ml), se añade HCl 1 N en éter (0,24 ml), se evapora para dar su monosal de ácido clorhídrico.

5

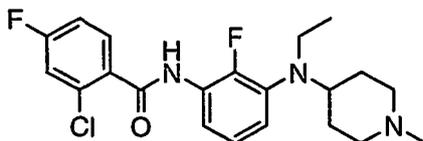
Ejemplo 46. 2,4-Difluoro-N-(2-fluoro-3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-fenil)-benzamida



10 Usando un método similar al ejemplo 45, el uso de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo proporciona el compuesto del título: espectro de masas (pulverización eléctrica) $m/z = 378$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,67 (d a, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,90 (d a, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). El uso de un método similar al ejemplo anterior proporciona la sal de monoclóhidrato.

15

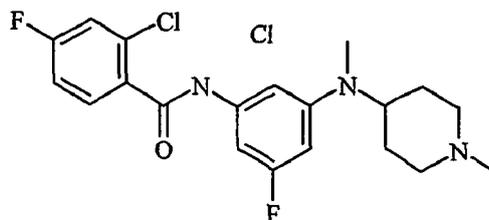
Ejemplo 47. 2-Cloro-N-(3-(etil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-2-fluoro-fenil)-4-fluoro-benzamida



20 Se calienta una mezcla de N-etil-2-fluoro-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,3-diamina (preparación 27) y cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (23 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) a reflujo durante 1 hora. Se diluye con metanol (5 ml), se carga en una columna SCX (10 g), se lava con metanol, se eluye el producto con NH_3 2 M en metanol, se evapora para dar el compuesto del título: espectro de masas (pulverización eléctrica) $m/z = 408$ ($M+1$). Se purifica adicionalmente mediante HPLC para dar la disal de ácido trifluoroacético.

25

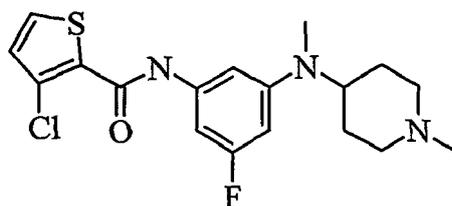
Ejemplo 48. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-fenil)-benzamida



30 Se combinan 5-fluoro-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,3-diamina (preparación 29, 0,036 g, 0,15 mmol), cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo (0,044 g, 0,23 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml), se agita y se calienta a reflujo. Tras 3 h, se enfría hasta temperatura ambiental. Se carga en una columna SCX (10 g), se lava con metanol, se eluye con amoníaco 2 M-metanol. Se concentra el eluyente para obtener 0,059 g (100%) del compuesto del título como una base libre. Se disuelve este material en diclorometano (5 ml) y se trata con ácido clorhídrico 1 M en éter (0,15 ml, 0,15 mmol). Se concentra para dar el compuesto del título como un polvo marrón: espectro de masas de alta resolución: m/z obs. 394,1495; m/z calc. 394,1497; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de base libre: 7,8 (sa, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,2 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

35

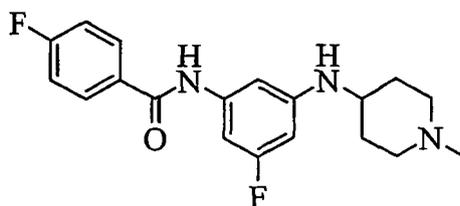
Ejemplos 49-52



5 Usando métodos similares al ejemplo 48, se preparan los siguientes compuestos, se aíslan y se convierten en monosales de ácido clorhídrico.

N.º	Ar	Estructura	Datos
49	2-(3-bromo-tiofeno)		Espectro de masas: m/z obs. 426,14; m/z calculado 426,06; pf 175-180°C. ¹ H-RMN (CDCl ₃): 10,5 (sa, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,6 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).
50	2-clorofenilo		Espectro de masas: m/z obs. 376,1613; m/z calculado 376,1592; pf 170-175°C; Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₄ C ₁₂ FN ₃ O·0,5H ₂ O: C, 57,01; H, 5,98; N, 9,97. Hallado: C, 56,96; H, 5,92; N, 9,96
51	4-fluorofenilo		Espectro de masas: m/z obs. 360,1890; m/z calculado 360,1887; pf 175°C; Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₃ F ₂ N ₃ O·1,35HCl: C, 58,78; H, 6,01; N, 10,28. Hallado: C, 58,73; H, 5,95; N, 10,24.
52	2,4-difluorofenilo		Espectro de masas: m/z obs. 378,25; m/z calculado 378,17; pf 175°C; Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₂ F ₃ N ₃ O·2,38 HCl: C, 51,75; H, 5,29; N, 9,05. Hallado: C, 51,81; H, 5,14; N, 8,95.

Ejemplo 53. Sal de diclorhidrato de 4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida



10

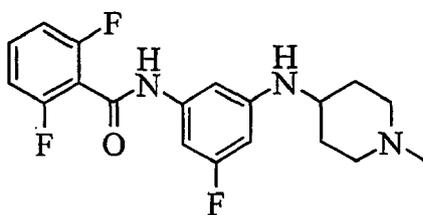
15

Se añade lentamente cloruro de 4-fluorobenzoílo (403 mg, 2,54 mmol) a una disolución de 5-fluoro-benceno-1,3-diamina (preparación 32, 320 mg, 2,54 mmol) en trietilamina (514 mg, 0,71 ml, 5,08 mmol) y THF (10 ml) a 0°C. Se agita la mezcla durante la noche y se aumenta gradualmente hasta temperatura ambiente. Se extingue la reacción con disolución de NaOH 0,1 N y se extrae la mezcla con acetato de etilo tres veces. Se combinan las fases orgánicas y se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar un sólido. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25-40% en hexanos)

proporciona 379 mg (60%) de N-(3-amino-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-benzamida.

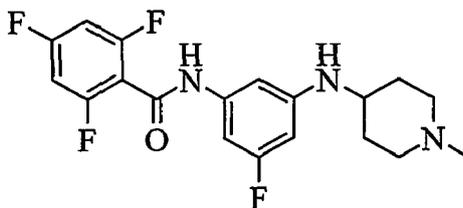
Se combinan la benzamida anterior (379 mg, 1,53 mmol), 1-metil-4-piperidona (345 mg, 3,06 mmol), THF (1,5 ml), 1,2-dicloroetano (15 ml), tamiz molecular de 4 Å (0,7 g) y ácido acético (276 mg, 0,26 ml, 4,59 mmol). Se añade triacetoxiborohidruro de sodio en porciones y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se extingue la reacción con disolución de NaOH 0,1 N, se extrae la mezcla con CH₂Cl₂ tres veces. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con el 5,5% de NH₃ 2 M-metanol en CH₂Cl₂) proporciona 434 mg (82%) de la base libre del compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 346,1; ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 7,86 (m, 3H), 7,14 (t, 2H), 6,88 (s, a, 1H), 6,60 (dt, 1H), 6,10 (dt, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,03 (m, 4H), 1,42 (m, 2H). Se disuelve la base libre en metanol y se añaden 2 equivalentes de HCl 1 N en dietil éter. Se retira el disolvente y se lava con dietil éter. Se retira el disolvente para obtener el compuesto del título: sal de diclorhidrato: Análisis calculado para C₁₉H₂₁F₂N₃O·2HCl: C, 54,55; H, 5,54; N, 10,04. Hallado: C, 54,58; H, 5,45; N, 9,84.

Ejemplo 54. Sal de diclorhidrato de 2,6-difluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida



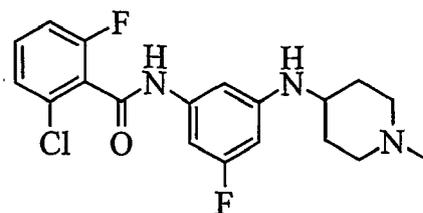
Usando métodos similares al ejemplo 53, el uso de cloruro de 2,6-difluorobenoilo (448 mg, 2,54 mmol) proporciona 515 mg (rendimiento en dos etapas del 56%) de la base libre del compuesto del título. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 59 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 364,1 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 7,63 (s, a, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,02 (s, a, 1H), 6,67 (dt, 1H), 6,24 (dt, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,22 (m, 4H), 1,60 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para C₁₉H₂₀F₃N₃O·2HCl: C, 52,31; H, 5,08; N, 9,63. Hallado: C, 52,65; H, 4,96; N, 9,44.

Ejemplo 55. Sal de clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida



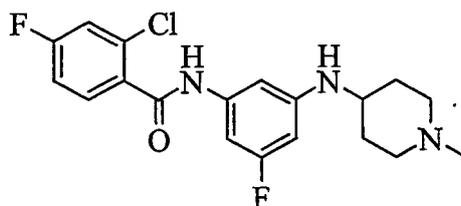
Usando métodos similares al ejemplo 53, el uso de cloruro de 2,4,6-trifluorobenoilo (494 mg, 2,54 mmol) proporciona 525 mg (rendimiento en dos etapas del 54%) de la base libre del compuesto del título. Usando un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 59, el uso de 1 equivalente de HCl proporciona obtener el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 382,1 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 7,87 (s, a, 1H), 6,85 (s, a, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 6,11 (dt, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 4H), 1,49 (m, 2H). Sal de monoclorhidrato: Análisis calculado para C₁₉H₁₉F₄N₃O·HCl·H₂O: C, 52,36; H, 5,09; N, 9,64. Hallado: C, 52,71; H, 4,78; N, 9,62.

Ejemplo 56. Sal de diclorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida



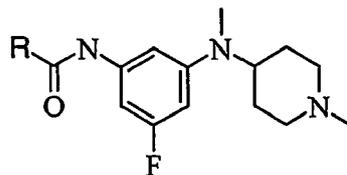
Usando métodos similares al ejemplo 53, el uso de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzóilo (490 mg, 2,54 mmol) proporciona 667 mg (rendimiento en dos etapas del 69%) de la base libre del compuesto del título. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 59 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 380,0$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , ppm): 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), m 7,12 (m, 1H), 6,91 (s, a, 1H), 6,56 (dt, 1H), 6,14 (dt, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,06 (m, 4H), 1,55 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 49,61; H, 5,00; N, 9,14. Hallado: C, 49,27; H, 4,55; N, 9,08.

Ejemplo 57. Sal de diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil)-benzamida



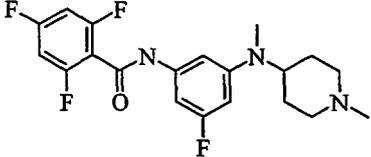
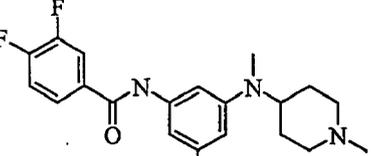
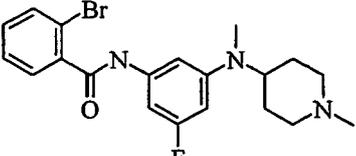
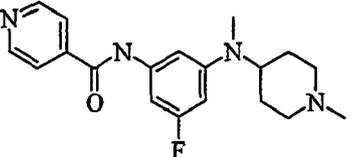
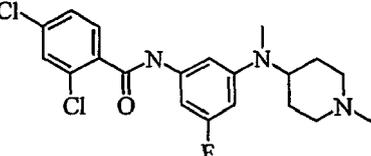
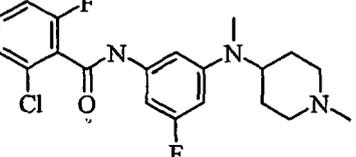
Usando métodos similares al ejemplo 53, el uso de cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzóilo (490 mg, 2,54 mmol) proporciona 654 mg (rendimiento en dos etapas del 68%) de la base libre del compuesto del título. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 59 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 380,0$ ($M+1$); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , ppm): 7,82 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,90 (s, a, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,15 (dt, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,08 (m, 4H), 1,53 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}$: C, 50,40; H, 4,89; N, 9,28. Hallado: C, 50,43; H, 4,60; N, 9,29.

Ejemplos 58-65

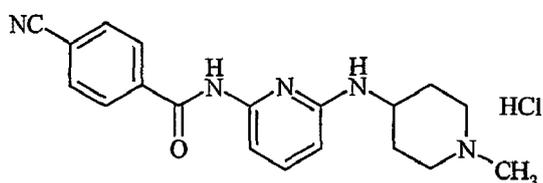


Los ejemplos 58-65 se sintetizan calentando 5-fluoro-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,3-diamina (preparación 31, 200 μl de disolución 0,5 M en dioxano) y el cloruro de ácido R apropiado (0,10 mmol) hasta 90°C durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con ácido acético al 10%/metanol (0,5 ml). Se aplica directamente la disolución resultante a una columna SCX de 2 g. Tras lavar vigorosamente con metanol, se eluye la columna con amoníaco 1 M-metanol y se concentra el eluyente y se purifica adicionalmente mediante cromatografía dirigida por masa de alta resolución. Los compuestos se caracterizan mediante cromatografía usando una columna C18 Metachem™ (monocromática de 3 micrómetros, 2,5 x 25 cm) usando un gradiente de disolvente B del 10-90% en 4,5 min., en el que el disolvente A es ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y el disolvente B es ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. Se repite el procedimiento en paralelo para los ejemplos 64-71

Ej.	Estructura	Nombre	Datos
58		2,6-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metil-piperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1,54 min. a 254 nm, m/e 378 (M+1).
59		3-Cloro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metil-piperidin-4-il)amino)fenil)tiofenamida	LCMS Rf 1,72 min. a 254 nm, m/e 382 (M+1).

60		2,4,6-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1,61 min. a 254 nm, m/e 396 (M+1).
61		3,4-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metil-piperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1,65 min. a 254 nm, m/e 378 (M+1).
62		2-Bromo-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metil-piperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1,58 min. a 254 nm, m/e 422 (M+1).
63		N-(3-Fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metil-piperidin-4-il)amino)fenil)isonicotinamida	LCMS Rf 1,24 min. a 254 nm, m/e 343 (M+1).
64		2,4-Dicloro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metil-piperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1,73 min. a 254 nm, m/e 410 (M+1).
65		2-Cloro-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1,58 min. a 254 nm, m/e 394 (M+1).

Ejemplo 66. Clorhidrato de 4-ciano-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida



5

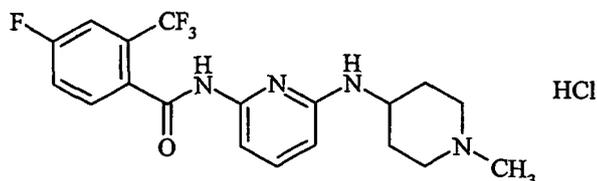
10

Se combinan cloruro de 4-cianobenoilo (300 μ l, 1,80 mmol), 2,6-diaminopiridina (600 mg, 5,5 mmol) y dioxano (10 ml); se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte en agua y se ajusta a pH>12 mediante la adici3n de NaOH 5 N. Se extrae con CH₂Cl₂ dos veces, se combinan las fases org3nicas, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se somete a cromatograf3a (gel de s3lice, eluyendo con el 0-10% en metanol/CH₂Cl₂). Se disuelve el producto intermedio purificado N-(6-amino-piridin-2-il)-4-ciano-benzamida (202 mg, 0,84 mmol, 47%) en THF (10 ml). Se a3aden a esto 1-metil-4-piperidona (77 mg, 0,68 mmol), 3cido ac3tico (150 μ l, 2,5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (440 mg, 2,10 mmol). Se agita la reacci3n a temperatura ambiente durante 18 h y se extingue mediante la adici3n de NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo dos veces, se lavan las fases org3nicas combinadas con NaCl acuoso saturado, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se somete a

cromatografía el material (gel de sílice, eluyendo con el 0-20% de NH_3 2 M en metanol/ CH_2Cl_2). Se disuelve el material limpio (10,4 mg, 5%) en metanol y se añade 1 equivalente (1,7 mg) de NH_4Cl . Se sonica la reacción a temperatura ambiente durante 15 min., luego se concentra para proporcionar el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 336,0$ (M+1).

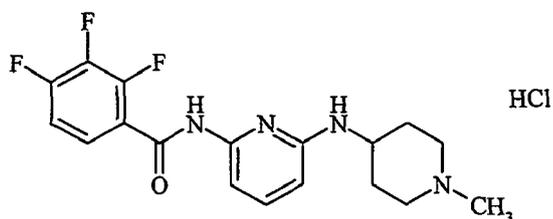
5

Ejemplo 67. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)fenil)-2-trifluorometil-benzamida



10 Un método similar al ejemplo 66, usando cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 397,0$ (M+1); pf $84,9^\circ\text{C}$.

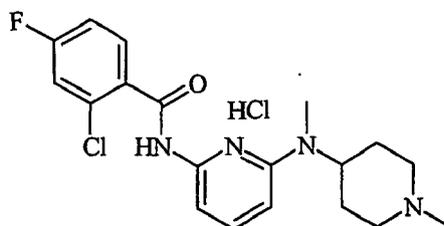
Ejemplo 68. Clorhidrato de N-(3-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)fenil)-2,3,4-trifluorobenzamida



15

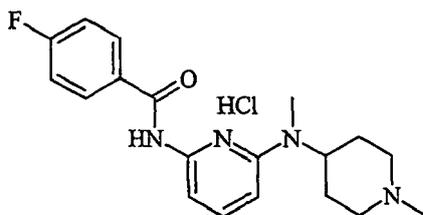
Un método similar al ejemplo 66, usando cloruro de 2,3,4-trifluorobenzoilo, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 365,3$ (M+1); pf $231,4^\circ\text{C}$ (desc.).

20 Ejemplo 69. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



25 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66, partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (200 mg, 0,907 mmol) y cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (263 mg, 1,36 mmol), y usando piridina como el disolvente, dando 185 mg (49%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 377,2$ (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OFCl}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$: C, 53,80; H, 5,75; N, 13,21. Hallado: C, 53,55; H, 5,66; N, 13,28; pf $229-31^\circ\text{C}$.

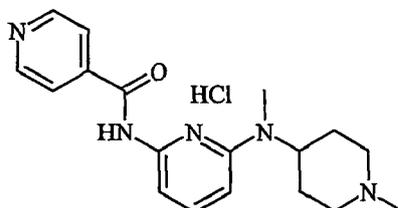
30 Ejemplo 70. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



Se prepara según el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34)

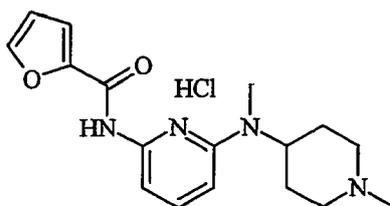
(200 mg, 0,91 mmol) y cloruro de 4-fluorobenoilo (160 μ l, 1,36 mmol) para dar 309 mg (90%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 343,3$ (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4OCl \cdot 0,6H_2O$: C, 58,56; H, 6,52; N, 14,38. Hallado: C, 58,31; H, 6,37; N, 14,39; pf 250-2°C.

5 Ejemplo 71. Clorhidrato de N-(6-(metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)isonicotinamida



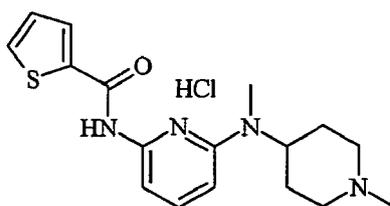
10 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (175 mg, 0,794 mmol), clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (212 mg, 1,19 mmol) y piridina (15 ml) para dar 247 mg (86%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 326,1$ (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{24}N_5OCl \cdot 0,5H_2O$: C, 58,29; H, 6,79; N, 18,88. Hallado: C, 58,49; H, 6,79; N, 19,22. pf 274-7°C.

15 Ejemplo 72. Clorhidrato de (6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico



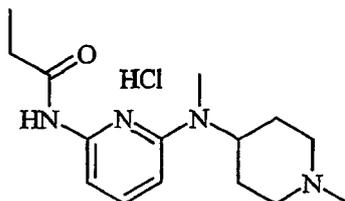
20 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34, 175 mg, 0,794 mmol), cloruro de 2-furoilo (117 μ l, 1,19 mmol) y piridina (15 ml) para dar 243 mg (87%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 315,1$ (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{23}N_4O_2Cl \cdot 0,2H_2O$: C, 57,60; H, 6,65; N, 15,81. Hallado: C, 57,31; H, 6,72; N, 15,81. pf 116-9°C.

25 Ejemplo 73. Clorhidrato de (6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-tiofenamida del ácido tiofeno-2-carboxílico



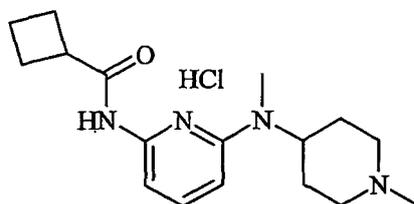
30 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (175 mg, 0,794 mmol), cloruro de tiofeno-2-carbonilo (127 μ l, 1,19 mmol) y piridina (15 ml) para dar 238 mg (82%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 331,1$ (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{23}N_4OSCl$: C, 55,65; H, 6,32; N, 15,27. Hallado: C, 55,46; H, 6,49; N, 15,41. pf 126-8°C.

Ejemplo 74. Clorhidrato de N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-propionamida



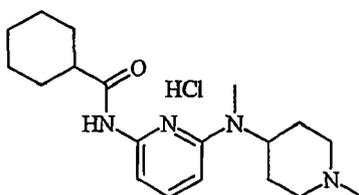
5 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34, 175 mg, 0,794 mmol), anhídrido propiónico (152 μ l, 1,19 mmol) y piridina (15 ml) para dar 134 mg (54%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =277,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{15}H_{25}N_4OCl \cdot 0,2H_2O$: C, 57,11; H, 7,80; N, 17,76. Hallado: C, 56,73; H, 8,16; N, 17,94. pf 216-8°C.

10 Ejemplo 75. Clorhidrato de (6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico



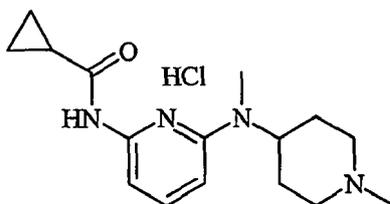
15 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (175 mg, 0,794 mmol), cloruro de ciclobutanocarboxilo (136 μ l, 1,19 mmol) y piridina (15 ml) para dar 237 mg (88%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =303,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{27}N_4OCl \cdot 0,1 H_2O$: C, 59,93; H, 8,05; N, 16,45. Hallado: C, 59,81, H, 7,93, N, 16,45. pf 258-60°C.

20 Ejemplo 76. Clorhidrato de (6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico



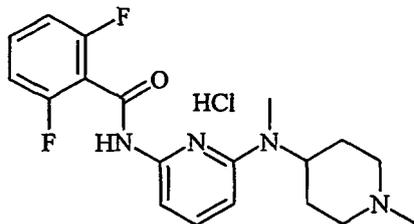
25 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34, 175 mg, 0,794 mmol), cloruro de ciclohexanocarboxilo (159 μ l, 1,19 mmol) y piridina (15 ml) para dar 257 mg (88%) del compuesto del título. Espectro de masas (pulverización iónica): m/z 331,2 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{31}N_4OCl$: C, 62,19; H, 8,51; N, 15,27. Hallado: C, 61,22; H, 8,44; N, 15,39. pf 250-2°C.

30 Ejemplo 77. Clorhidrato de (6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



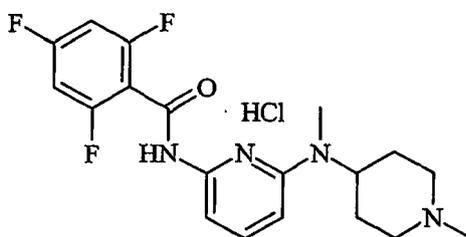
35 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 69 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34, 175 mg, 0,794 mmol), cloruro de ciclopropanocarboxilo (108 μ l, 1,19 mmol) y piridina (15 ml) para dar 190 mg (74%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z 289,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{16}H_{25}N_4OCl \cdot 0,1 H_2O$: C, 58,83; H, 7,78; N, 17,15. Hallado: C, 58,69; H, 7,71; N, 17,31. pf 258-60°C.

Ejemplo 78. Clorhidrato de 2,6-difluoro-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



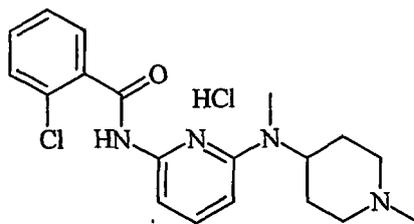
5 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34, 200 mg, 0,907 mmol), cloruro de 2,6-difluorobenzilo (125 μ l, 0,998 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar 289 mg (80%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =361,3 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{23}N_4OF_2Cl \cdot 0,5 H_2O$: C, 56,22; H, 5,96; N, 13,80. Hallado: C, 56,49; H, 5,80; N, 14,15. pf 308°C (desc.).

10 Ejemplo 79. Clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



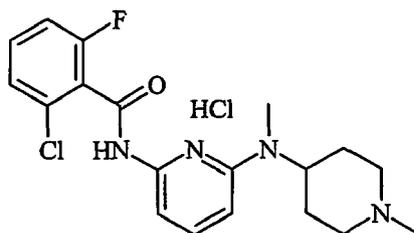
15 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (200 mg, 0,907 mmol), cloruro de 2,4,6-trifluorobenzilo (130 μ l, 0,998 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar 302 mg (80%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =379,2 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{22}N_4OF_3Cl \cdot 0,5 H_2O$: C, 53,84; H, 5,47; N, 13,22. Hallado: C, 54,02; H, 5,32; N, 13,56. pf 302°C (desc.).

20 Ejemplo 80. Clorhidrato de 2-cloro-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



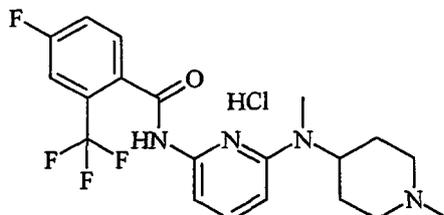
25 Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (200 mg, 0,907 mmol), cloruro de 2-clorobenzilo (126 μ l, 0,998 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar 340 mg (95%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =359,3 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4OCl_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 56,44; H, 6,23; N, 13,86. Hallado: C, 56,21; H, 5,91; N, 14,23. pf 90-2°C.

30 Ejemplo 81. Clorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



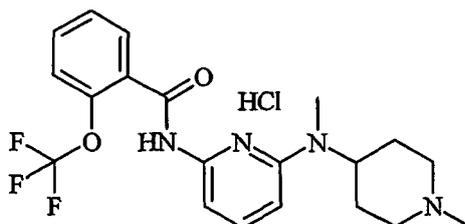
Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (200 mg, 0,907 mmol), cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoílo (179 mg, 0,998 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar 310 mg (83%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =377,2 (M+1); Análisis calculado para C₁₉H₂₃N₄OCl₂F·0,5 H₂O: C, 54,03; H, 5,73; N, 13,27. Hallado: C, 53,71; H, 5,71; N, 13,45. pf 283-6°C.

Ejemplo 82. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-2-trifluorometil-benzamida



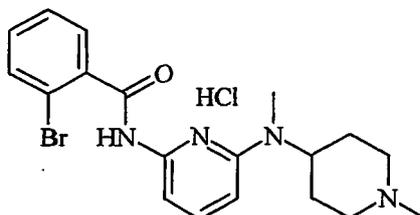
Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (200 mg, 0,907 mmol), cloruro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoílo (165 μ l, 1,09 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar 332 mg (82%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 410,8 (M+1); Análisis calculado para C₂₀H₂₃N₄OClF₄·1,5 H₂O: C, 50,69; H, 5,53; N, 11,82. Hallado: C, 50,66; H, 5,17; N, 12,01. pf 100-2°C.

Ejemplo 83. Clorhidrato de N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-2-trifluorometoxi-benzamida



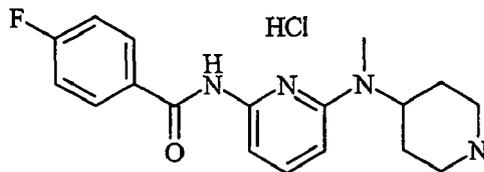
Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (200 mg, 0,907 mmol), cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzoílo (175 μ l, 1,09 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar 357 mg (88%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =408,8 (M+1); Análisis calculado para C₂₀H₂₄N₄O₂F₃Cl·1,0 H₂O: C, 51,89; H, 5,66; N, 12,10. Hallado: 51,64; 5,50; 12,48. pf 102-4°C.

Ejemplo 84. Clorhidrato de 4-bromo-N-(6-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



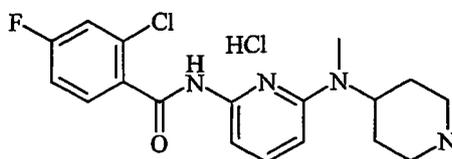
Se prepara según el procedimiento en el ejemplo 66 partiendo de N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34) (200 mg, 0,907 mmol), cloruro de 2-bromobenzoílo (142 μ l, 1,09 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para dar 335 mg (84%) del compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z =404,3 (M+1); Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₄OBrCl·1,1. H₂O: C, 49,65; H, 5,75; N, 12,19. Hallado: C, 49,39; H, 5,51; N, 12,46.; pf 121-3°C.

Ejemplo 85. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(6-metil-piperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida



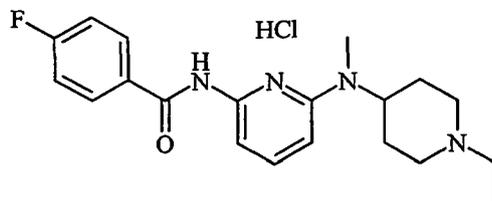
5 Se coloca éster terc-butílico del ácido 4-(N-(6-(4-fluorobenzoilamino)piridin-2-il)-N-metilamino)piperidin-1-carboxílico (preparación 41, 0,94 g, 2,2 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añade ácido trifluoroacético (3,16 ml, 21,9 mmol). Se agita durante 2 h, luego se vierte directamente en una columna SCX de 10 g y se lava con metanol. Se retira el producto con NH₃ 2 M en metanol y se concentra a vacío. Se somete a cromatografía (gel de sílice, eluyendo con el 0-20% de NH₃ 2 M en metanol/CH₂Cl₂) para dar 0,54 g (75%) del producto. Se disuelve el material limpio en metanol y se añade 1 equivalente (87,9 mg) de NH₄Cl. Se sonica la reacción a temperatura ambiente durante 15 min., luego se concentra para proporcionar el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z=329,3 (M+1); pf 152,4°C.

15 Ejemplo 86. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metil-piperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida



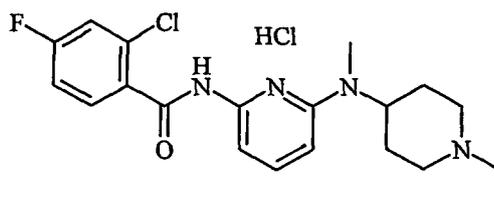
20 Un método similar al ejemplo 85, usando éster terc-butílico del ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-il)-metil-amino)-piperidin-1-carboxílico, (preparación 42), proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (720 mg): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 363,25 (M+1); pf 152,1°C.

Ejemplo 87. Clorhidrato de N-(6-((1-etil-piperidin-4-il)-metil-amino)-piridin-2-il)-4-fluorobenzamida



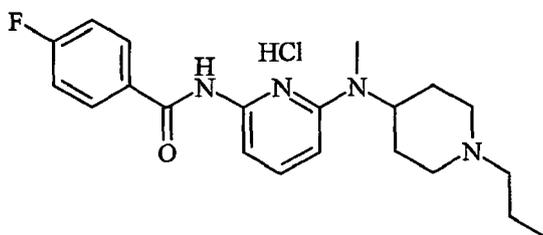
25 Se coloca 4-fluoro-N-(6-metil-piperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida (de base libre del ejemplo 85, 0,19 g, 0,57 mmol) en 6 ml de 1,2-dicloroetano y se añade acetaldehído (0,11 ml, 2,3 mmol). Se agita durante 1 h, luego se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,31 g, 1,4 mmol) y se agita durante 18 h. Se extingue con NaOH 1 N y se diluye con agua y CH₂Cl₂. Se separa y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 veces), se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se somete a cromatografía (gel de sílice, eluyendo con el 0-10% de NH₃ 2 M en metanol/CH₂Cl₂) para dar 0,119 g (60%) del producto. Se disuelve el material limpio en metanol y se añade 1 equivalente (17,9 mg) de NH₄Cl. Se sonica la reacción a temperatura ambiente durante 15 min., luego se concentra para proporcionar el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 357,3 (M+1); pf 75,6°C.

35 Ejemplo 88. Clorhidrato de 2-cloro-N-(6-((1-etil-piperidin-4-il)-metil-amino)-piridin-2-il)-4-fluoro-benzamida



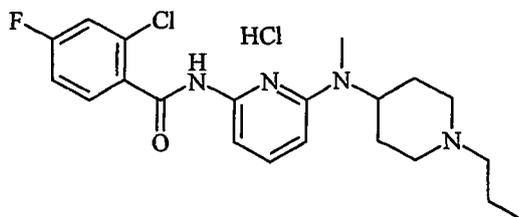
Un método similar al ejemplo 87, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metil-piperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida (de base libre del ejemplo 86), proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo blanquecino (102 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 391,3 (M+1)$; pf 132,9°C.

5 Ejemplo 89. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(6-(metil-(1-propil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



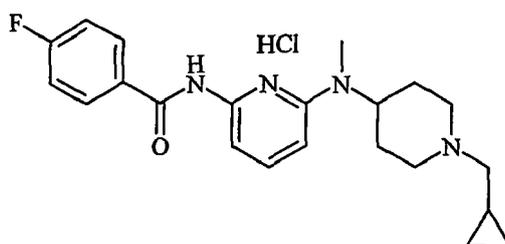
10 Un método similar al ejemplo 87, usando 4-fluoro-N-(6-metil-piperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida (de base libre del ejemplo 85), y propionaldehído en lugar de acetaldehído, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (77 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 371,4 (M+1)$; pf 84,7°C.

Ejemplo 90. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(6-(metil-(1-propil-piperidin-4-il)-amino)-piridin-2-il)-benzamida



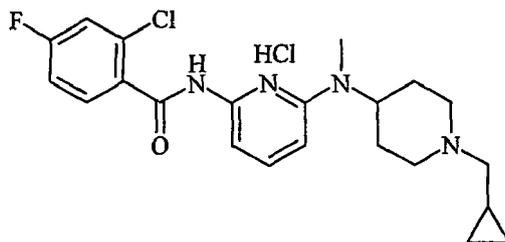
15 Un método similar al ejemplo 87, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metil-piperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida (de base libre del ejemplo 86), y propionaldehído en lugar de acetaldehído, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (41 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 405,32 (M+1)$; pf 258°C (desc.).

20 Ejemplo 91. Clorhidrato de N-(6-((1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-metil-amino)-piridin-2-il)-4-fluoro-benzamida



25 Un método similar al ejemplo 87, usando 4-fluoro-N-(6-metil-piperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida (de base libre del ejemplo 85), y ciclopropanocarboxaldehído en lugar de acetaldehído, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg): espectro de masas (pulverización iónica) $m/z = 383,2 (M+1)$; pf 81,6°C.

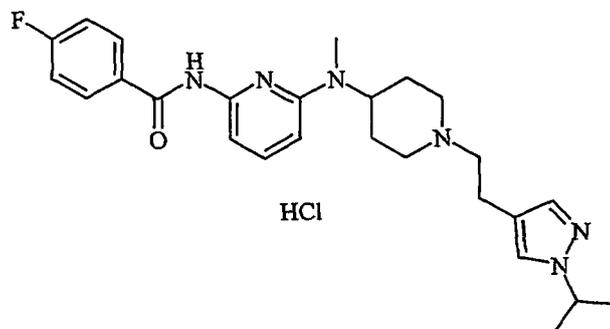
30 Ejemplo 92. Clorhidrato de 2-cloro-N-(6-((1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-metil-amino)-piridin-2-il)-4-fluoro-benzamida



Un método similar al ejemplo 87, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metilpiperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida, el producto de base libre del ejemplo 86, y ciclopropanocarboxaldehído, en lugar de acetaldehído, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (143 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 417,3$ (M+1); pf 257,5°C.

5

Ejemplo 93. Clorhidrato de 4-fluoro-N-(6-((1-(2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etil)-piperidin-4-il)-metil-amino)-piridin-2-il)-benzamida



10

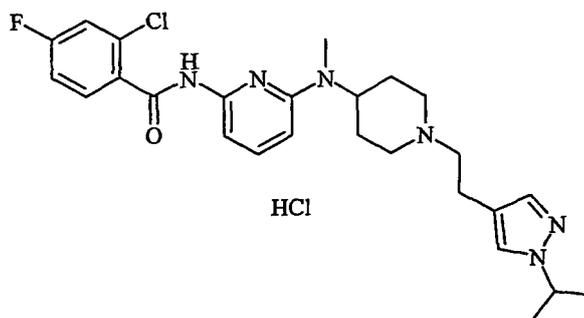
Se combinan 2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanol (preparación 12,2 g, 12,9 mmol) y trietilamina (3,6 ml, 25,9 mmol) en 30 ml de THF. Se añade cloruro de metanosulfonilo (1,3 ml, 15,6 mmol) y se agita durante 36 h. Se diluye con agua y acetato de etilo. Se separa y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a vacío. Se toma una porción de esta mezcla bruta (0,17 g, 0,73 mmol) y se combina con 4-fluoro-N-(6-metilpiperidin-4-il-amino)-piridin-2-il)-benzamida (de base libre del ejemplo 85, 0,20 g, 0,60 mmol) en 4 ml de DMF. Se añade carbonato de potasio (0,25 g, 1,8 mmol) y se calienta a 80°C durante 18 h. Se enfría y se diluye con agua y CH_2Cl_2 . Se separa y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a vacío. Se somete a cromatografía (gel de sílice, eluyendo con el 0-10% de NH_3 2 M-metanol/ CH_2Cl_2) para dar 0,158 g del producto (57%). Se disuelve el aceite purificado en metanol, se añade NH_4Cl (18,2 mg, 1 eq.) como un sólido y se sonica la disolución a temperatura ambiente durante 15 min. La concentración proporciona el compuesto del título: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 465,4$ (M+1); pf 85,8°C.

15

20

25

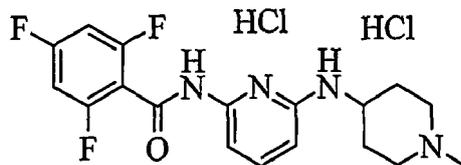
Ejemplo 94. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(6-((1-(2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etil)-piperidin-4-il)-metil-amino)-piridin-2-il)-benzamida



30

Usando un método similar al ejemplo 93, el uso de 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metilpiperidin-4-il-amino)piridin-2-il)-benzamida (ejemplo 86, 150 mg, 0,4 mmol) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (114 mg): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 499,36$ (M+1); pf 96,7°C.

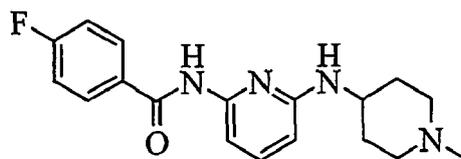
Ejemplo 95. Diclorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-(6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-il)-benzamida



5 Se combinan N-(6-amino-piridin-2-il)-2,4,6-trifluoro-benzamida (preparación 43, 668 mg, 2,5 mmol), 1-metil-4-piperidona (566 mg, 5,0 mmol), ácido acético (450 mg, 0,43 ml, 7,5 mmol), tamices moleculares de 4 Å (1 g) y 1,2-dicloroetano, se agita durante 30 min. a temperatura ambiente, luego se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,325 g, 6,25 mmol) en porciones. Se añade otro lote de 1-metil-piperidona (566 mg, 5,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,325 g, 6,25 mmol) si la benzamida de partida todavía está presente después de la reacción durante la noche. Se extingue la reacción con disolución de NaOH 0,1 N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo tres veces.

10 Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para producir un residuo. La cromatografía (gel de sílice, el 4% de NH₃ 2 M-metanol en CH₂Cl₂) proporciona 571 mg (63%) de la base libre del compuesto del título. Se diluye la base libre en CH₂Cl₂ (1 ml), se añade HCl 1 M/Et₂O (5,6 ml, 5,6 mmol), se retira el sobrenadante, se lava el sólido blanco con éter cuatro veces y se seca en estufa de vacío para producir 600 mg (88%) de la base libre del compuesto del título. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 53 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 365,0 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 8,50 (1H, s), 7,49 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (m, 4H), 1,51 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para C₁₈H₁₉F₃N₄O·2HCl: C, 49,44; H, 4,84; N, 12,81. Hallado: C, 49,31; H, 4,96; N, 12,49.

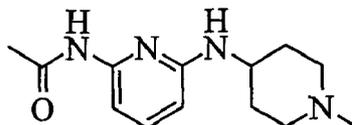
20 Ejemplo 96. Sal de diclorhidrato de 4-fluoro-N-(6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-il)-benzamida



25 Se disuelve 2,6-diaminopiridina (1,637 g, 15 mmol) en dioxano (15 ml) y se enfría hasta 0°C durante 10 min. Se añade cloruro de 4-fluorobenzóilo (793 mg, 0,59 ml, 5,0 mmol) lentamente. Tras 40 min., se retira el baño de hielo y se agita la reacción a temperatura ambiente. Se usan los procedimientos de tratamiento final y purificación descritos en la preparación 43 para proporcionar N-(6-amino-piridin-2-il)-4-fluoro-benzamida como un sólido ligeramente amarillo (1,170 g, 100%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 232,0 (M+1).

30 Usando un método similar a la preparación 43, el uso de la benzamida anterior (580 mg, 2,51 mmol, 493 mg) proporciona 493 mg (60%) del compuesto del título como un sólido blanco. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 53 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 329,2 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 8,16 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (m, 4H), 1,53 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para C₁₈H₂₁FN₄O·2HCl·H₂O: C, 51,56; H, 6,01; N, 13,36. Hallado: C, 51,78; H, 5,65; N, 13,36.

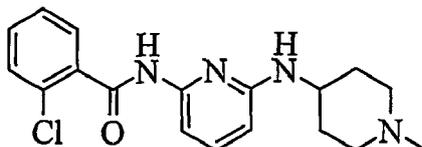
Ejemplo 97. Sal de diclorhidrato de N-(6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-il)-acetamida



40 Usando un método similar al ejemplo 95 y THF como disolvente de reacción (40 ml), el uso de N-(6-amino-piridin-2-il)-acetamida (preparación 44, 1,512 g, 10 mmol) proporciona 597 mg (24%) de la base libre del compuesto del título. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 53 proporciona el compuesto del título:

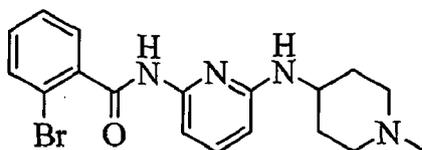
45 base libre: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 249,1 (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, ppm): 7,60 (s, a, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (m, 4H), 1,56 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para C₁₃H₂₀N₄O·2HCl·0,25H₂O: C, 47,93; H, 6,96; N, 17,20. Hallado: C, 47,94; H, 7,18; N, 16,77.

Ejemplo 98. Sal de diclorhidrato de 2-cloro-N-(6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-il)-benzamida



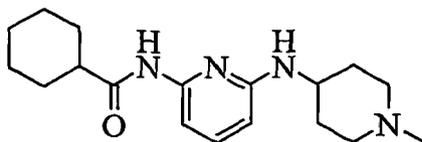
5 Usando un método similar al ejemplo 95 con 1,2-dicloroetano/THF como disolvente (1:1, 20 ml), el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-2-cloro-benzamida (preparación 45, 500 mg, 2,02 mmol) proporciona 285 mg (34%) de la base libre del compuesto del título como un sólido blanco. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 53 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 345,1$ (M+1); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , ppm): 8,21 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 6,19 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,51 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}\cdot 2\text{HCl}$: C, 51,75; H, 5,55; N, 13,41. Hallado: C, 51,47; H, 5,38; N, 13,18.

Ejemplo 99. Sal de diclorhidrato de 2-bromo-N-(6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-il)-benzamida



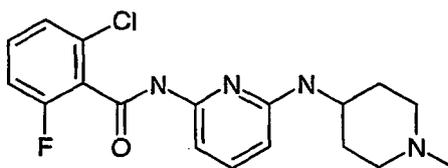
15 Usando un método similar al ejemplo 98, el uso de N-(6-amino-piridin-2-il)-2-bromo-benzamida (preparación 46, 495 mg, 1,69 mmol) proporciona 195 mg (25%) de la base libre del compuesto del título como un sólido blanco. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 53 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 389,1$ (M+1); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , ppm): 8,09 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,54 (m, 2H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 45,88; H, 5,13; N, 11,89. Hallado: C, 45,95; H, 5,10; N, 11,73.

25 Ejemplo 100. Sal de diclorhidrato de (6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico



30 Usando un método similar al ejemplo 98, el uso de (6-amino-piridin-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (preparación 47, 510 mg, 2,33 mmol) proporciona 352 mg (39%) de la base libre del compuesto del título. El uso de un método de formación de sales similar al descrito en el ejemplo 53 proporciona el compuesto del título: base libre: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 317,2$ (M+1); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , ppm): 7,52 (s, a, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,13 (dd, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-1,94 (m, 7H), 1,83 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,27 (m, 3H). Sal de diclorhidrato: Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,27; H, 7,84; N, 14,06. Hallado: C, 54,36; H, 7,83; N, 13,91.

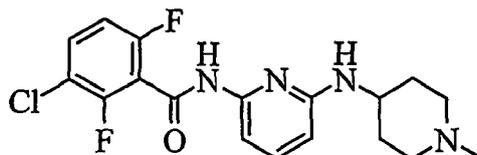
Ejemplo 101. Base libre de 2-cloro-6-fluoro-N(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de diclorhidrato



40 Bajo una atmósfera inerte, se agita una mezcla de N-(6-aminopiridin-2-il)-2-cloro-6-fluorobenzamida (preparación 48, 810 mg, 3,0 mmol), 1-metil-4-piperidona (339 mg, 0,37 ml, 3,0 mmol), THF anhidro (50 ml), ácido acético glacial (0,52 ml, 9,2 mmol) a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1 g, 4,6

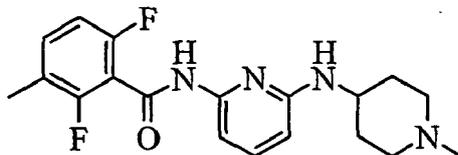
mmol). Se deja que la reacción continúe durante 4 días. Se transfiere la mezcla de reacción a acetato de etilo (200 ml), luego se lava una vez con NaOH acuoso (2 N, 30 ml). Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se retira el disolvente a presión reducida. Se limpia el residuo mediante cromatografía (gel de sílice; el 4%-6% (NH₃ 2 M en metanol)/CH₂Cl₂). Se recoge el producto de base libre y se convierte en su sal de diclorhidrato tratándolo en CH₂Cl₂ con disolución en exceso de HCl 1,0 M en dietil éter y añadiendo más éter para provocar su precipitación como un sólido blanco (268 mg, rendimiento del 20%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 363,2 (M+1); Análisis calculado para C₁₈H₂₀ClFN₄O·2HCl·H₂O: C, 47,64; H, 5,33; N, 12,35. Hallado: C, 47,69; H, 5,59; N, 11,85; ¹H-RMN δ (metanol-d₄) 8,01(dd, 1H), 7,60(q, 1H), 7,44(d, 1H), 7,31(t, 1H), 6,91(d, 1H), 6,65(d, 1H), 3,98(m, 1H), 3,64(d, 2H), 3,30(dd, 2H), 2,91(s, 3H), 2,37(d, 2H), 1,93(m, 2H)

Ejemplo 102. 3-Cloro-2,6-difluoro-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de diclorhidrato



Usando un método similar al ejemplo 101, el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-3-cloro-2,6-difluorobenzamida (preparación 49, 764 mg, 2,7 mmol), 1-metil-4-piperidona (305 mg, 0,3 ml, 2,7 mmol), THF anhidro (50 ml), ácido acético glacial (0,46 ml, 8,1 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (848 mg, 4,0 mmol) proporciona el compuesto del título (sal de diclorhidrato de: 335 mg, rendimiento del 27%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 381,0 (M+1); Análisis calculado para C₁₈H₁₉ClF₂N₄O·2HCl·H₂O: C, 45,83; H, 4,91; N, 11,88. Hallado: C, 46,33; H, 5,02; N, 11,36; (LY 635146) ¹H-RMN δ (metanol-d₄) 7,99(dd, 1H), 7,77(m, 1H), 7,23(t, 1H), 6,91(d, 1H), 6,69(d, 1H), 3,98(m, 1H), 3,64(d, 2H), 3,30(dd, 2H), 2,91(s, 3H), 2,37(d, 2H), 1,93 (m, 2H).

Ejemplo 103. 2,6-Difluoro-3-metil-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de diclorhidrato



Usando un método similar al ejemplo 101, el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-2,6-difluoro-3-metilbenzamida (preparación 50, 662 mg, 2,5 mmol), 1-metil-4-piperidona (282 mg, 0,26 ml, 2,5 mmol), THF anhidro (50 ml), ácido acético glacial (0,42 ml, 7,5 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (795 mg, 3,75 mmol) proporciona el compuesto del título (sal de diclorhidrato) (208 mg, rendimiento del 19%): espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 361,1 (M+1); Análisis calculado para C₁₉H₂₂F₂N₄O·2HCl: C, 52,66; H, 5,58; N, 12,93. Hallado: C, 52,70; H, 5,46; N, 12,75; ¹H-RMN δ (metanol-d₄) 8,02 (dd, 1H), 7,51 (q, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,90(d, 1H), 6,63(d, 1H), 3,98(m, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,30 (dd, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,37 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,93 (m, 2H)

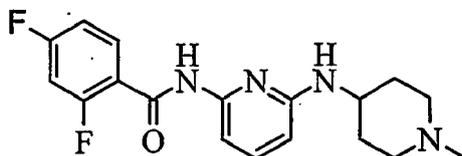
Ejemplo 104. 2-Cloro-4-fluoro-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de diclorhidrato



Bajo una atmósfera inerte, se agita una mezcla de N-(6-aminopiridin-2-il)-2-cloro-4-fluorobenzamida (preparación 38, 433 mg, 1,63 mmol), 1-metil-4-piperidona (369,5 mg, 0,4 ml, 3,27 mmol), 1,2-dicloroetano (20 ml), tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) durante 15 min. Se añade ácido acético glacial (294 mg, 0,28 ml, 4,89 mmol). Tras 1 h, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (869 mg, 4,1 mmol). Se deja que la reacción continúe durante la noche. Se transfiere la mezcla de reacción a acetato de etilo (200 ml), luego se lava una vez con NaOH acuoso (2 N, 30 ml). Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida. Se limpia el residuo mediante cromatografía (gel de sílice; el 5%-6% (NH₃ 2 M en metanol)/CH₂Cl₂). Se recoge el producto de base libre (226 mg, rendimiento del 38%). Se convierte el producto en su sal de diclorhidrato tratándolo en CH₂Cl₂ con disolución en exceso HCl 1,0 M en dietil éter y añadiendo más éter para provocar su precipitación como un sólido blanco: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 363,0 (M+1); Análisis calculado para

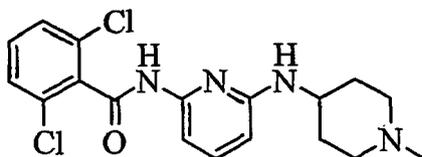
$C_{18}H_{20}ClFN_4O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 48,61; H, 5,21; N, 12,60. Hallado: C, 48,43; H, 5,11; N, 12,28; (LY 635148) 1H -RMN δ (metanol- d_4) 8,00 (dd, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,30 (dd, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,37 (d, 2H), 1,93 (m, 2H)

5 Ejemplo 105. 2,4-Difluoro-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de diclorhidrato



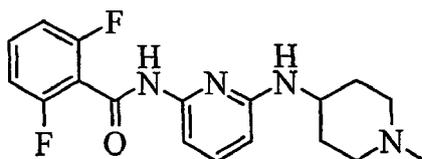
10 Usando un método similar al ejemplo 101, el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-2,4-difluorobenzamida (preparación 51, 617 mg, 2,48 mmol), 1-metil-4-piperidona (280 mg, 0,3 ml, 2,48 mmol), THF anhidro (50 ml), ácido acético glacial (0,42 ml, 7,4 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (784 mg, 3,7 mmol) proporciona el compuesto del título (sal de diclorhidrato: 56,4 mg, rendimiento del 5%): espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 347,3$ (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 50,48, H, 5,41, N, 13,08. Hallado: C, 50,63, H, 5,43, N, 12,84; (LY 635150) 1H -RMN δ (metanol- d_4) 7,95 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,30 (dd, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,37 (d, 2H), 1,93 (m, 2H)

15 Ejemplo 106. 2,6-Dicloro-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y su sal de diclorhidrato



20 Usando un método similar al ejemplo 104, el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-2,6-diclorobenzamida (preparación 52, 569 mg, 2,0 mmol), 1-metil-4-piperidona (450 mg, 0,5 ml, 4,0 mmol), 1,2-dicloroetano (15 ml), tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g), ácido acético glacial (360 mg, 0,34 ml, 6,0 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1,06 g, 5,0 mmol) proporciona el compuesto del título (491 mg, rendimiento del 66%): sal de diclorhidrato: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 379,2$ (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl$: C, 47,81; H, 4,90; N, 12,39. Hallado: C, 47,59; H, 5,21; N, 12,00; (LY 641053) 1H -RMN δ ($CDCl_3$) 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,18 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,73 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (m, 4H), 1,50 (m, 2H)

Ejemplo 107. Base libre de 2,6-difluoro-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de diclorhidrato



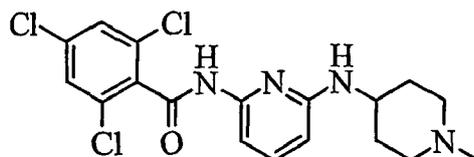
30 Usando un método similar al ejemplo 104, el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida (preparación 53, 536 mg, 2,2 mmol), 1-metil-4-piperidona (486 mg, 0,53 ml, 4,3 mmol), 1,2-dicloroetano (15 ml), tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g), ácido acético glacial (396 mg, 0,38 ml, 6,6 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1,16 g, 5,5 mmol) proporciona el compuesto del título (596 mg, rendimiento del 78%): sal de diclorhidrato: espectro de masas (pulverización iónica): $m/z = 347,2$ (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 50,48, H, 5,41, N, 13,08. Hallado: C, 50,76, H, 5,77, N, 12,70; 1H -RMN δ ($CDCl_3$) 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,18 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,73 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (m, 4H), 1,50 (m, 2H)

40 Ejemplo 108. Base libre de 2,4-dicloro-N-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de diclorhidrato



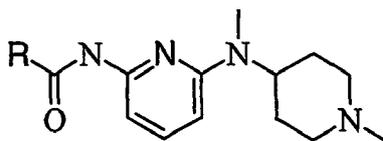
Usando un método similar al ejemplo 104, el uso de N-(6-aminopiridin-2-il)-2,4-diclorobenzamida (preparación 54, 621 mg, 2,24 mmol), 1-metil-4-piperidona (510 mg, 0,55 ml, 4,48 mmol), 1,2-dicloroetano (15 ml), tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g), ácido acético glacial (403,5 mg, 0,38 ml, 6,72 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g, 5,6 mmol) proporciona el compuesto del título (397 mg, rendimiento del 46%): sal de diclorhidrato: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 379,0 (M+1); Análisis calculado para C₁₈H₂₀Cl₂N₄O·2HCl·0,4H₂O: C, 47,06; H, 5,00; N, 12,20. Hallado: C, 47,49; H, 5,31; N, 11,72; ¹H-RMN δ (metanol-d₄) 8,01 (dd, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,30 (dd, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,37 (d, 2H), 1,93 (m, 2H).

10 Ejemplo 109. Base libre de 2,4,6-tricloro-N(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)benzamida y sal de HCl



15 Usando un método similar al ejemplo 104, el uso de N-(6-amino-piridin-2-il)-2,4,6-tricloro-benzamida (preparación 55, 375 mg, 1,18 mmol), 1-metil-4-piperidona (270 mg, 0,29 ml, 2,37 mmol), 1,2-dicloroetano (15 ml), tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g), ácido acético glacial (0,21 g, 0,20 ml, 3,54 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (625 mg, 2,95 mmol) proporciona el compuesto del título (187 mg, rendimiento del 45%): sal de diclorhidrato: espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 412,0 (M+1), ¹H-RMN δ (CDCl₃) 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,73 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).

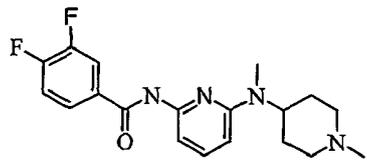
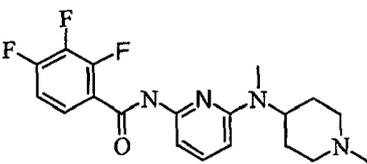
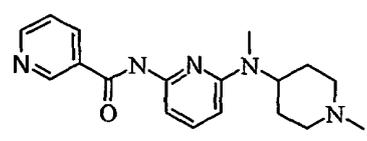
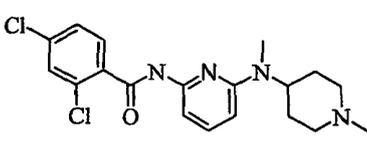
20 Ejemplos 110-115



25 Para los ejemplos 110-115, se calienta N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-piridin-2,6-diamina (preparación 34, 200 μl de disolución 0,5 M en dioxano) y el cloruro de ácido R apropiado (0,10 mmol) hasta 90°C durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con ácido acético al 10%/metanol (0,5 ml). Se aplica la disolución resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Tras lavar vigorosamente con metanol, se eluye la columna con amoniaco 1 M-metanol y se concentra el eluyente y se purifica adicionalmente mediante cromatografía dirigida por masa de alta resolución. Se caracterizan los compuestos mediante cromatografía usando una columna C18 Metachem™ (monocromática 3 micrómetros, 2,5 x 25 cm) usando un gradiente de disolvente B del 10-90% en 4,5 min., en el que el disolvente A es ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y el disolvente B es ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. Se repite el procedimiento en paralelo para los ejemplos 110-115.

30

Ej.	Estructura	Nombre	Datos
110		3-Cloro-N-(6-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)tiofenamida	CLEM Rf 1,47 min. a 254 nm, m/e 365 (M+1).
111		2,4-Difluoro-N-(6-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)benzamida	CLEM Rf 1,36 min. a 254 nm, m/e 361 (M+1).

112		3,4-Difluoro-N-(6-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)benzamida	CLEM Rf 1,46 min. a 254 nm, m/e 361(M+1).
113		2,3,4-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	CLEM Rf 1,46 min. a 254 nm, m/e 379 (M+1).
114		N-(6-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)nicotinamida	CLEM Rf 1,05 min. at 254 nm, m/e 326 (M+1).
115		2,4-Dicloro-N-(3-fluoro-5-(N'-metil-N'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)benzamida	CLEM Rf 1,54 min. a 254 nm, m/e 393 (M+1).

Los compuestos de esta invención son útiles para aumentar la activación del receptor 5-HT_{1F}. Un aumento en la activación del 5-HT_{1F} es útil para tratar una variedad de trastornos que se han relacionado con la disminución de la neurotransmisión de la serotonina en mamíferos, por ejemplo, cefaleas por migraña. Véase la patente estadounidense n.º 5.708.008 que demuestra el nexo entre la activación del receptor 5-HT_{1F} y la migraña. Se determina que la afinidad de unión al receptor 5-HT_{1F} demuestra el uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la migraña. La capacidad de los compuestos de esta invención para unirse al subtipo de receptor 5-HT_{1F} se mide esencialmente tal como se describe en N. Adham, *et al.*, Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 90:408-412, 1993.

Preparación de membranas:

Se preparan membranas a partir de células Ltk- transfectadas (transfectadas con la secuencia de receptor 5-HT_{1F} humano) que se han hecho crecer hasta el 100% de confluencia. Se lavan las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato, se raspan de las placas de cultivo a 5 ml de solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo y se centrifugan a 200 x g durante 5 min. a 4°C. Se resuspende el sedimento en 2,5 ml de tampón Tris enfriado con hielo (Tris HCl 20 mM, pH 7,4 a 23°C, EDTA 5 mM) y se homogeniza con una trituradora de tejidos Wheaton. Se centrifuga el lisado a 200 x g durante 5 min. a 4°C para sedimentar fragmentos grandes que se desechan. Se recoge el sobrenadante y se centrifuga a 40.000 x g durante 20 min. a 4°C. Se lava el sedimento resultante una vez en tampón de lavado Tris enfriado con hielo y se resuspende en un tampón final que contiene Tris HCl 50 mM y EDTA 0,5 mM, pH 7,4 a 23°C. Se mantienen las preparaciones de membrana en hielo y se utilizan para los ensayos de unión a radioligandos en el plazo de dos horas tras la preparación. Se determinan las concentraciones de proteína mediante el método de Bradford. Anal. Biochem., 72:248-254, 1976.

Unión a radioligandos:

Se realiza la unión de [³H] 5-HT usando ligeras modificaciones de las condiciones de ensayo de 5-HT_{1D} notificadas por Herrick-Davis y Titeler (J. Neurochem., 50:1624-1631, 1988) con la omisión de ligandos enmascarantes. Se llevan a cabo estudios de unión a radioligandos a 37°C en un volumen total de 250 µl de tampón (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM, pargilina 10 µM, ascorbato al 0,1%, pH 7,4 a 37°C) en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se realizan estudios de saturación usando [³H] 5-HT a 12 concentraciones diferentes que oscilan entre 0,5 nM y 100 nM. Se realizan estudios de desplazamiento usando [³H] 5-HT 4,5-5,5 nM. Se usan 6-12 concentraciones del compuesto para obtener perfiles de unión de fármacos en experimentos de competición. Las incubaciones son durante 30 minutos para estudios tanto de saturación como de desplazamiento basándose en investigaciones iniciales que determinaron condiciones de unión en equilibrio. Se define la unión no específica en presencia de 5-HT 10 µM. Se inicia la unión mediante la adición de 50 µl de homogeneizado de membranas (10-20 µg). Se termina la reacción mediante filtración rápida a través de filtros empapados previamente (poiletlenimina al

0,5%) usando colector de células 48R Brandel (Gaithersburg, MD). Se lavan los filtros durante 5 segundos con tampón enfriado con hielo (Tris HCl 50 mM, pH=7,4 a 4°C), se secan los filtros y se colocan individualmente en viales que contienen 2,5 ml de Read-Safe (Beckman, Fullerton, CA) y se mide la radioactividad usando un contador de centello líquido LS 5000TA Beckman. La eficacia del recuento de [³H] 5-HT tiene un promedio entre el 45-50%. Se analizan los datos de unión mediante análisis de regresión no lineal asistido por ordenador (Accufit y Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, OH). Se convierten los valores de CI₅₀ en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff. *Biochem. Pharmacol.*, 22:3099-3108 (1973). Se realizan los experimentos por triplicado. Se sometieron a ensayo los compuestos representativos de la presente invención esencialmente tal como se describió anteriormente y se encontró que tienen alta afinidad por el receptor 5-HT_{1F}, tal como por ejemplo K_i de menos de o igual a aproximadamente 600 nM. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen K_i de menos de o igual a aproximadamente 300 nM. Compuestos aún más preferidos son los que tienen una K_i de menos de o igual a aproximadamente 200 nM. Compuestos particularmente preferidos son los que tienen una K_i de menos de o igual a aproximadamente 50 nM. Los compuestos mostrados a modo de ejemplo tienen K_i de menos de o igual a aproximadamente 200 nM.

Medición de la formación de AMPc

Tal como notificaron R.I. Weinschank, *et al.*, documento W093/14201, el receptor 5-HT_{1F} está acoplado funcionalmente a una proteína G tal como se mide mediante la capacidad de la serotonina y fármacos serotoninérgicos para inhibir la producción de AMPc estimulada por forskolina en células NIH3T3 transfectadas con el receptor 5-HT_{1F}. Se determina la actividad adenilato ciclasa usando técnicas convencionales. Se logra un efecto máximo mediante la serotonina. Se determina una E_{máx} dividiendo la inhibición de un compuesto de prueba entre el efecto máximo y determinando una inhibición en tanto por ciento. N. Adham, *et al.*, citado anteriormente; R.I. Weinschank, *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 89:3630-3634, 1992; y las referencias citadas en el mismo.

Se incuban células NIH3T3 transfectadas con receptor 5-HT_{1F} humano (B_{máx} estimada a partir de estudios de competición de un punto = 488 fmol/mg de proteína) en DMEM, teofilina 5 mM, HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) y pargilina 10 μM durante 20 minutos a 37°C, CO₂ al 5%. Se usa un intervalo de 6 concentraciones finales del compuesto de prueba en incubaciones en paralelo para obtener curvas de dosis de fármaco-efecto. Se obtiene una curva dosis-respuesta para el 5-HT medido en paralelo, usando una dosis fija de metiotepina (0,32 μM), para su uso en la demostración del antagonismo competitivo. Se añade el compuesto de prueba o 5-HT a las células y va seguido inmediatamente de la adición de forskolina (10 μM) para iniciar la producción de AMPc estimulada. Se incuban las células durante 10 minutos a 37°C, CO₂ al 5%. Se aspira el medio y se extingue la reacción con HCl 100 mM. Se enfrían las placas a 4°C durante 15 min., se centrifuga para sedimentar el residuo celular (5 min., 500 x g), se toman alícuotas del sobrenadante en viales y se almacenan a -20°C hasta la evaluación de la formación de AMPc mediante radioinmunoanálisis (kit de radioinmunoanálisis de AMPc; Advanced Magnetics, Cambridge, MA). Se cuantifica la radioactividad usando un contador gamma automático COBRA de Packard, equipado con software de reducción de datos. Se sometieron a ensayo los compuestos representativos de la presente invención esencialmente tal como se describió anteriormente y se encontró que eran agonistas del receptor 5-HT_{1F}.

Ensayo de extravasación de proteínas

La inhibición de extravasación de proteínas neuronales es un ensayo funcional para determinar el mecanismo neuronal de la migraña. La capacidad de un compuesto para inhibir la extravasación de proteínas neuronales puede someterse a prueba tal como se describe en el siguiente ensayo.

Se anestesian ratas Sprague-Dawley de Harlan (225-325 g) o cobayas de Charles River Laboratories (225-325 g) con pentobarbital sódico (inyección intraperitoneal, 65 mg/kg o 45 mg/kg, respectivamente). Para cada animal, se coloca el animal en un marco estereotáxico (David Kopf Instruments) con la barra incisiva fija a -3,5 mm para las ratas o -4,0 mm para las cobayas. Se realiza una incisión sagital de línea media en el cuero cabelludo y se taladran dos pares de orificios bilaterales a través del cráneo (6 mm de manera posterior, 2,0 y 4,0 mm de manera lateral a ambos lados de la línea media en ratas; 4 mm de manera posterior y 3,2 y 5,2 mm de manera lateral a ambos lados de la línea media en cobayas, todas las coordenadas se hacen referencia con respecto a bregma). Se hacen bajar pares de electrodos de estimulación de acero inoxidable, aislados excepto en los extremos (Rhodes Medical Sistemas, Inc.), a través de los agujeros en ambos hemisferios, un electrodo a cada agujero, hasta una profundidad de 9 mm (ratas) o 10,5 mm (cobayas) de la duramadre.

Se expone la vena femoral y se inyecta una dosis del compuesto de prueba o control negativo de solución salina por vía intravenosa (1 ml/kg). Aproximadamente 7 min. después, se inyecta una dosis de 50 mg/kg de azul de Evans por vía intravenosa. El azul de Evans es un colorante fluorescente que forma complejos con proteínas en la sangre y funciona como marcador para la extravasación de proteínas. Exactamente 10 min. tras la inyección del compuesto

de prueba, se estimula el ganglio trigémino izquierdo durante 3 min. a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, duración de 4 ms) con un potencióstato/galvanostato modelo 273 (EG&G Princeton Applied Research).

5 Quince minutos tras la estimulación, se sacrifica el animal mediante desangrado con 20 ml de solución salina. Se retira la parte superior del cráneo para facilitar la recogida de muestras de membranas de la duramadre. Se retiran las muestras de membranas de ambos hemisferios, se aclaran con agua, se extienden en plano sobre portaobjetos de microscopio, se seca el tejido en un calentador de portaobjetos de microscopio y se aplica un cubreobjetos con una disolución de glicerol al 70%/agua.

10 Se cuantifica la cantidad de colorante azul de Evans en cada muestra usando un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla, un espectrómetro, una plataforma motorizada accionada por ordenador y una interfaz a un ordenador personal. Para cada muestra de membrana de la duramadre, se mide la fluorescencia en 25 puntos (pasos de 500 μm que cubren un área cuadrada de 2,5 x 2,5 mm) usando una longitud de onda de excitación de aproximadamente 535 nm y midiendo la intensidad de emisión a una longitud de onda de 600 nm. Se determinan la media y la desviación estándar de estas mediciones.

La extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio del trigémino es un efecto ipsilateral (es decir, se produce sólo en el lado de la duramadre en el que se estimula el ganglio del trigémino). Esto permite usar la duramadre estimulada como tejido de prueba y usar la mitad no estimulada de la duramadre como control. Se calcula la razón de la cantidad de extravasación en la duramadre del lado estimulado en comparación con el lado no estimulado. Los controles de solución salina producen una razón de aproximadamente 2,0 en ratas y 1,8 en cobayas. Por el contrario, un compuesto que impide eficazmente la extravasación en la duramadre del lado estimulado tendrá una razón de aproximadamente 1,0. Usando un intervalo de dosis de compuesto y múltiples animales en cada nivel de dosificación, se genera una curva dosis-respuesta para el compuesto de prueba y se hace una aproximación de la dosis que inhibe la extravasación en el 50% (DI_{50}). Se sometieron a ensayo los compuestos representativos de la presente invención esencialmente tal como se describió anteriormente. Se halló que los compuestos inhiben significativamente la extravasación de proteínas neuronales y por tanto, son eficaces en el modelo de extravasación de proteína plasmática neurogénica para la migraña.

30 Contracción de la vena safena de conejo

Se sacrifican conejos blancos New Zealand macho (3-6 libras) (Hazleton, Kalamazoo, MI) mediante una dosis letal de pentobarbital sódico (325 mg) inyectado en la vena de la oreja. Se disecciona el tejido de la vena safena libre de tejido conjuntivo, se realiza una canulación *in situ* con tubos de polietileno (PE50, diámetro externo = 0,97 mm) y se coloca en placas Petri que contienen solución de Krebs modificada (NaCl 118,2 mMol, KCl 4,6 mMol, $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1,6 mMol, KH_2PO_4 1,2 mMol, MgSO_4 1,2 mMol, dextrosa 10,0 mMol y NaHCO_3 24,8 mMol). Se doblan las puntas de dos agujas hipodérmicas de acero inoxidable de calibre 30 para dar una forma en L y se introducen en la luz de los tubos de polietileno. Se empuja lentamente el tejido venoso desde la cánula a las agujas. Se separan las agujas y se une la aguja inferior con rosca a una varilla de vidrio estacionaria y la aguja superior con rosca a un transductor de fuerza (Statham UC-3).

Se montan los tejidos en baños de órganos que contienen 10 ml de solución de Krebs modificada. Se mantienen las soluciones de baño de tejido a 37°C y se airean con un 95% de O_2 y un 5% de CO_2 . Se aplica una fuerza de reposo óptima inicial de 4 gramos al tejido venoso. Se registran las contracciones isométricas como cambios en gramos de la fuerza en un polígrafo Beckman con transductores Statham UC-3 y accesorios auxiliares de microescala. Se deja que los tejidos alcancen el equilibrio de 1 a 2 h antes de la exposición al compuesto de prueba. Se añade KCl 67 mM al baño y se registra la máxima contracción. Se purga el baño, se deja que el tejido alcance de nuevo el equilibrio con una fuerza de 4 gramos, se añade el compuesto de prueba y se registra la fuerza de contracción. Se añade un compuesto adicional para lograr la siguiente concentración en una gama de concentraciones de compuesto para generar curvas de concentración-respuesta agonistas acumulativas para cada compuesto de prueba. Pueden usarse tejidos para generar hasta dos curvas de concentración-respuesta agonistas. Se calcula la EC_{50} media y la respuesta de compuesto máxima, cuyo máximo se expresa como porcentaje de la contracción máxima para el tejido en respuesta al KCl 67 mM administrado inicialmente a cada tejido.

55 Pueden medirse dos parámetros importantes con este ensayo de vasoconstricción, la contracción de la vena safena (EC_{50}) y la contracción máxima como porcentaje de la respuesta máxima con KCl ($\%_{\text{máx}}$ con KCl). La contracción de la vena safena (EC_{50}) es una medida de la dosis requerida para contraer el tejido hasta un 50% de la respuesta máxima en la que puede mediar el compuesto específico. La respuesta máxima que la vena safena puede mostrar se mide tras la administración de una alta concentración (67 mM) de KCl. El $\%_{\text{máx}}$ de contracción con KCl es la razón de la respuesta máxima en la que puede mediar el compuesto específico dividida entre la respuesta máxima que puede producir el tejido tras la estimulación con KCl. Para los fines de esta solicitud, puede considerarse que un compuesto no tiene actividad vasoconstrictora significativa si produce una contracción máxima de menos de o igual al 5% de la contracción producida por el control positivo de KCl 67 mM a una concentración de compuesto de hasta

100 μ M, cuando se somete a ensayo esencialmente tal como se describió anteriormente.

Se sometieron a prueba los compuestos representativos de la presente invención para determinar la actividad vasoconstrictora en el ensayo de vena safena de conejo esencialmente tal como se describió anteriormente y se hallaron que no eran significativamente vasoconstrictores. Todos los compuestos de la presente invención que se sometieron a prueba tuvieron un %_{máx} con KCl inferior o igual al 10%. Esto contrasta en gran medida con los compuestos de la técnica anterior para el tratamiento de la migraña que se dirigen al modelo de vasoconstricción neural para el tratamiento de la migraña, compuestos que se seleccionaron basándose en una actividad vasoconstrictora fuerte, tal como por ejemplo, sumatriptán, que tiene una EC₅₀ de 0,66 mM y un %_{máx} con KCl de 64,20 cuando se somete a prueba esencialmente tal como se describió anteriormente.

Selectividad por el receptor 5-HT_{1F}

Los compuestos de la presente invención son relativamente selectivos para el receptor 5-HT_{1F}, particularmente en comparación con otros subtipos de receptor 5-HT, específicamente otros receptores en la subclase 5-HT₁, como por ejemplo, pero sin limitación, los subtipos de receptor 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1E}. La afinidad por estos otros subtipos de receptores puede determinarse fácilmente mediante una ligera modificación de los ensayos de unión de receptor a radioligando descritos anteriormente usando células transfectadas con el subtipo de receptor deseado en lugar de células transfectadas con el subtipo de receptor 5-HT_{1F}. Se determinaron las afinidades de unión de los compuestos representativos de la presente invención mediante ensayos de este tipo y se halló que eran selectivos para el receptor 5-HT_{1F}; es decir, la afinidad de los compuestos por el receptor 5-HT_{1F} fue, en general, superior a la de los otros subtipos de receptores, en particular para los subtipos de receptor 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

Índice de especificidad

La especificidad de los compuestos de la presente invención para la inhibición mediada por 5-HT_{1F} de la extravasación de proteínas neuronales frente a la actividad vasoconstrictora puede expresarse con un índice de especificidad, que es la razón de vasoconstricción con respecto a la eficacia en la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales:

$$\text{Índice de especificidad} = \frac{\text{EC}_{50} \text{ de vasoconstricción corregida (M)}}{\text{ID}_{50} \text{ de extravasación (mMol/kg)}}$$

La vasoconstricción corregida tiene en cuenta la contracción máxima con respecto a KCl para cada compuesto individual, y se define como el valor EC₅₀ de vasoconstricción dividido entre el %_{máx} con KCl.

Por ejemplo, el sumatriptán tiene una EC₅₀ de vasoconstricción corregida de $1,03 \times 10^{-8}$ M (EC₅₀ 0,66 mM \div 64,20%_{máx} con KCl) y un ID₅₀ de inhibición de extravasación de $2,6 \times 10^{-8}$ mMol/kg, lo que proporciona un índice de especificidad de 0,40.

Por tanto, el procedimiento para determinar el índice de especificidad de cualquier compuesto dado es tal como sigue:

1. se mide la afinidad del compuesto por el receptor 5-HT_{1F} usando el método de unión a radioligandos descrito anteriormente;
2. una vez establecida la afinidad por el receptor 5-HT_{1F}, se determina si el compuesto es un agonista, agonista parcial o antagonista del receptor 5-HT_{1F} mediante su respuesta en el ensayo de AMPc descrito anteriormente;
3. si se demuestra que el compuesto es un agonista o agonista parcial con una E_{máx} de al menos aproximadamente el 50%, se mide la eficacia del compuesto en la inhibición de la extravasación de proteínas y la contracción de la vena safena usando los ensayos descritos anteriormente; y
4. se calcula el índice de especificidad tal como se mostró anteriormente.

Mientras que los compuestos con un índice de especificidad superior a 1 son útiles para los métodos y usos de la presente invención, se prefieren valores mayores para el índice de especificidad. Un mayor índice de especificidad indica una mayor especificidad para la eficacia en la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales con respecto a la vasoconstricción. Por tanto, los compuestos preferidos tienen un índice de especificidad superior o igual a 10 (al menos 10), preferiblemente superior o igual a 100 (al menos 100). Compuestos más preferidos tienen un índice de especificidad superior o igual a 1000 (al menos 1000) y compuestos aún más preferidos tienen índices de especificidad superiores o iguales a 5000 (al menos 5000).

Composiciones farmacéuticas

El tipo de composición farmacéutica usado para la administración de los compuestos empleados en los métodos de la presente invención puede estar dictado por los compuestos particulares seleccionados, el tipo de perfil farmacocinético deseado a partir de la vía de administración y el estado del paciente.

Las composiciones farmacéuticas susceptibles para su administración oral, sublingual, nasal o inyectable se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16ª ed. 1980).

En general, una composición farmacéutica de la presente invención incluye un principio activo (un compuesto de fórmula I) y se mezcla habitualmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador tal que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen por ejemplo hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas o duras, geles, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una composición farmacéutica, puede ser necesario moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, habitualmente se muele hasta un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se ajusta normalmente mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la composición farmacéutica, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla. En una realización de la presente invención, el intervalo de tamaño de partícula está entre aproximadamente 0,1 μm y aproximadamente 100 μm .

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Los compuestos de la invención pueden formularse de modo que proporcionen la liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Aunque es posible administrar un compuesto empleado en los métodos de esta invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un principio activo. Estas formulaciones pueden administrarse mediante una variedad de vías incluyendo oral, bucal, rectal, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Muchos de los compuestos empleados en los métodos de esta invención son eficaces como composiciones tanto inyectables como orales.

Con el fin de administrar por vía transdérmica, se necesita un dispositivo de administración transdérmica ("parche"). Pueden usarse tales parches transdérmicos para proporcionar la infusión continua o discontinua de un compuesto de la presente invención en cantidades controladas. Se conoce bien en la técnica la construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.023.252. Tales parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

Con frecuencia, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, o bien directa o bien indirectamente. Las técnicas directas implican habitualmente la colocación de un catéter de administración de fármacos en el sistema ventricular del huésped para sortear la barrera hematoencefálica. En la patente estadounidense 5.011.472 se describe un sistema de administración implantable de este tipo, usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del organismo, que se incorpora en el presente documento como referencia. La administración de fármacos hidrófilos puede potenciarse mediante la infusión intraarterial de soluciones hipertónicas, que pueden abrir transitoriamente la barrera hematoencefálica.

En una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se describió anteriormente en una composición farmacéutica adaptada para su administración bucal y/o sublingual, o nasal. Esta realización proporciona la administración del compuesto activo de una manera que evita complicaciones gástricas, tales como, en primer lugar, el metabolismo de primer paso por el

sistema gástrico y/o a través del hígado. Esta vía de administración también puede reducir los tiempos de adsorción, proporcionando un comienzo más rápido del beneficio terapéutico. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar perfiles de solubilidad particularmente favorables para facilitar composiciones farmacéuticas sublinguales/bucales. Tales composiciones farmacéuticas requieren normalmente concentraciones relativamente altas de principios activos para administrar cantidades suficientes de principios activos al área superficial limitada de la mucosa sublingual/bucal para las duraciones relativamente cortas que la composición farmacéutica está en contacto con el área superficial, para permitir la absorción del principio activo. Por tanto, la actividad muy alta de los compuestos de la presente invención facilita su idoneidad para composiciones farmacéuticas sublinguales/bucales.

5

Un compuesto de fórmula I se formula preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg, de manera más habitual de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado tal como se describió anteriormente.

10

15

Los compuestos de la presente invención son en general eficaces sobre un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día se encuentran normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de seres humanos adultos, se prefiere especialmente el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, en dosis única o dividida. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo el estado que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos real(es) administrado(s), la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente, y por tanto los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario nocivo, siempre que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

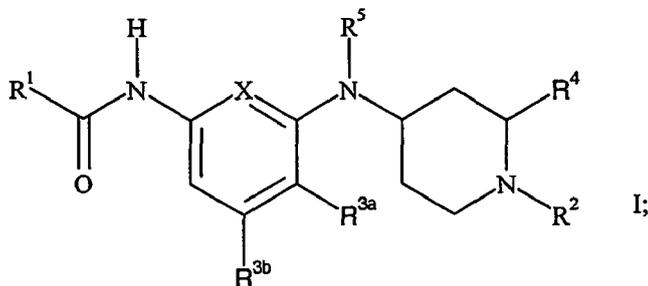
20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que;

X es $-C(R^{3c})=$ o $-N=$;

10

R^1 es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, en los que el heterociclo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, tiofenilo y furanilo y en los que fenilo sustituido significa que el resto de anillo está:

15

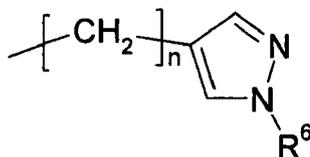
i. sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno; o

ii. sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo y ciano; y

20

en los que heterociclo sustituido significa que el resto de anillo está monosustituido con halógeno;

R^2 es hidrógeno; n-alquilo C_1-C_3 , cicloalquil- C_3-C_6 -alquilo- C_1-C_3 , o un grupo de fórmula II



25

R^{3a} , R^{3b} y, cuando X es $-C(R^{3c})=$, R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, flúor o metilo siempre que no más de uno de R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno;

30

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno o metilo, siempre que cuando R^{3a} es distinto de hidrógeno, R^5 sea hidrógeno;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

35

n es un número entero desde 1 hasta 6 inclusive.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{3a} , R^{3b} y, cuando X es $-C(R^{3c})=$, R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno o flúor, siempre que no más de uno de R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} pueda ser distinto de hidrógeno.
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^5 es hidrógeno.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es hidrógeno o metilo.
5. Compuesto 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Compuesto sal de diclorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida.

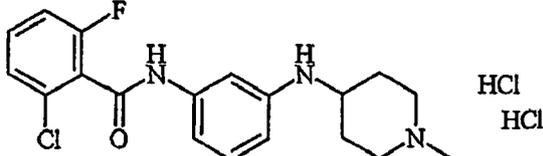
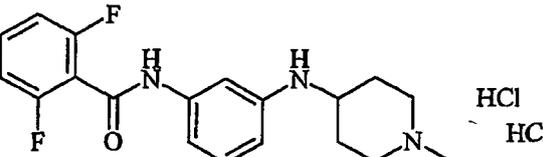
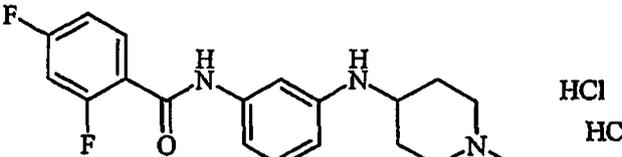
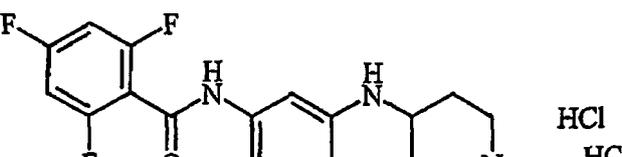
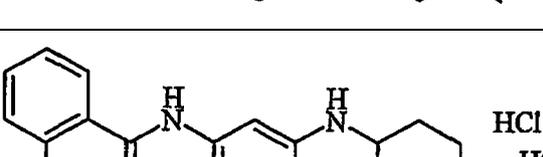
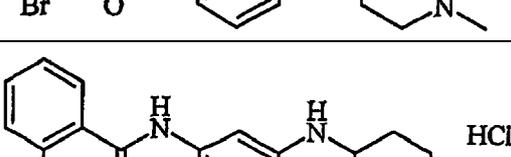
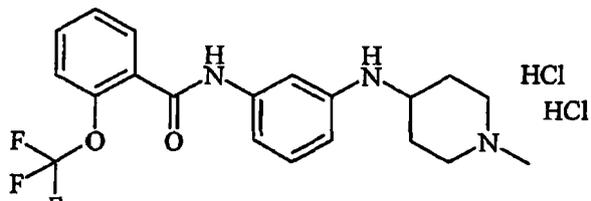
40

45

7. Compuesto sal de fumarato de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenil)benzamida.

8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de:

5

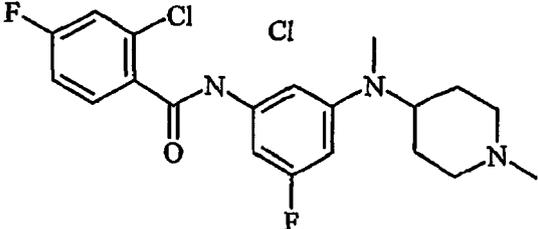
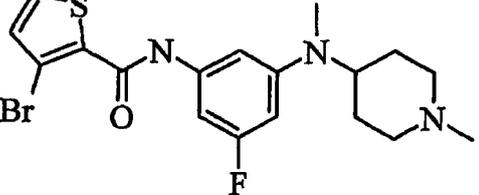
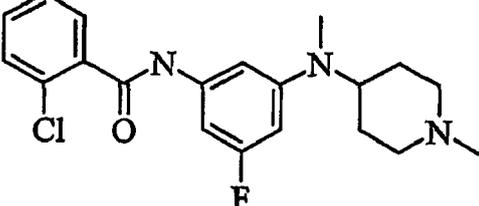
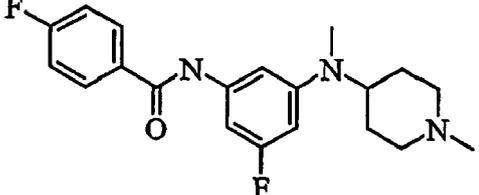
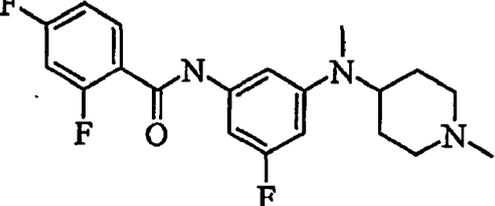
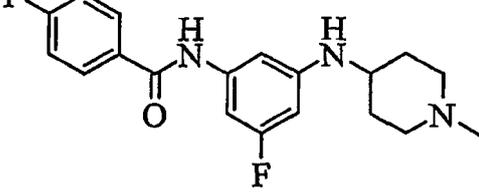
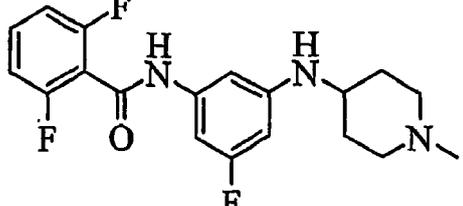
Ejemplo n.º	Estructura
2	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

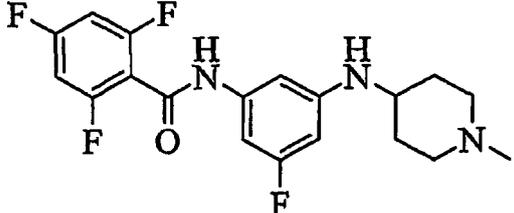
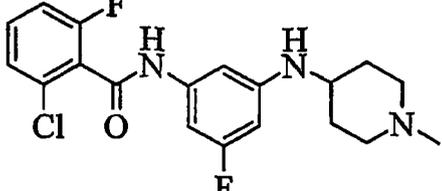
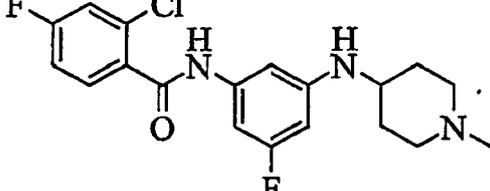
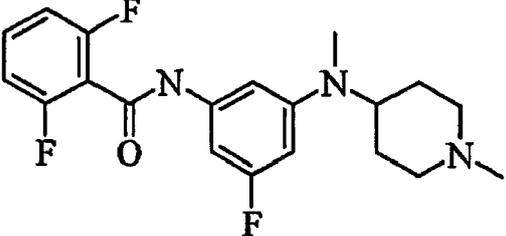
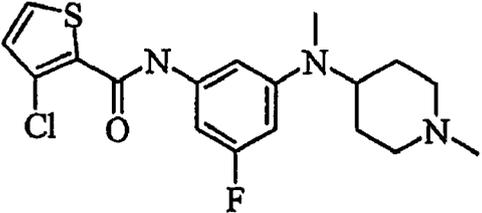
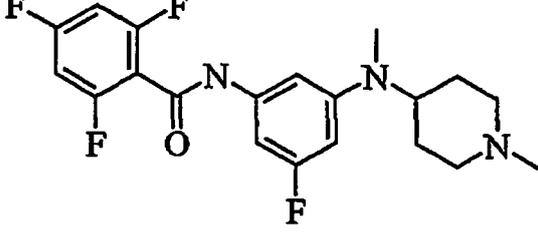
11	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(F)cc3)cc2.Cl.Cl</chem>
12	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3)cc2.Cl.Cl</chem>
13	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3)cc2.Cl.Cl</chem>
14	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cccc(NC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3)c2.Cl.Cl</chem>
15	 <chem>CN1CCNCC1Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3)cc2.Cl.Cl</chem>
16	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3cc(Cl)ccc3)cc2.Cl.Cl</chem>
17	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3cc(Br)ccc3)cc2.Cl.Cl</chem>
18	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cccc(NC(=O)c3cc(F)c(F)cc3)c2.Cl.Cl</chem>

19	 <chem>CN1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)C(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3.Cl.Cl</chem>
20	 <chem>CCN1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)C(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3.Cl</chem>
21	 <chem>CCCN1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)C(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3.Cl</chem>
22	 <chem>CCCN1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)C(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3.Cl</chem>
23	 <chem>CC(C)N1C=CN=C1CN(C1CCN(CC1)Nc2ccc(cc2)C(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3)CC.Cl.Cl</chem>
24	 <chem>CN1CCN(CC1)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(F)c(Cl)cc3.Cl</chem>
25	 <chem>CN1CCN(CC1)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(F)c(F)cc3.Cl</chem>

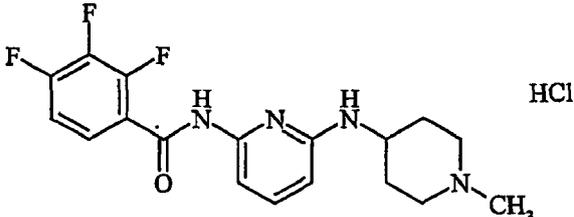
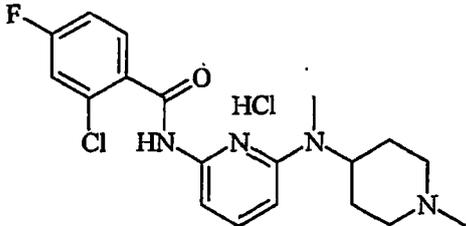
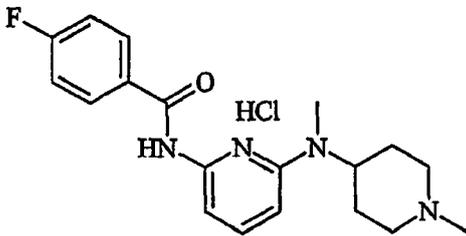
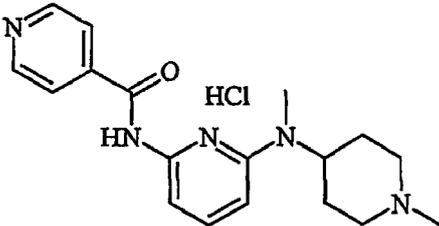
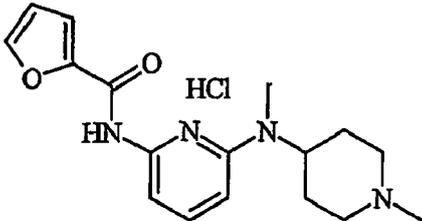
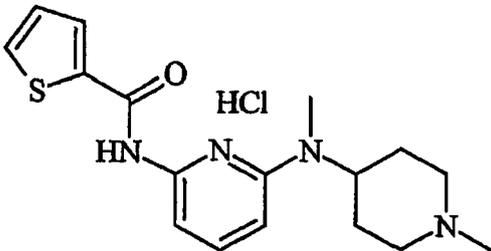
27	 <chem>CN1CCN(C1)NC2=CC=C(NC(=O)C3=CC=C(F)C=C3)C=C2</chem> HCl
29	 <chem>CN1CCN(C1)NC2=CC=C(NC(=O)C3=CC=C(C)C=C3)C=C2</chem> HCl
30	 <chem>CN1CCN(C1)NC2=CC=C(NC(=O)C3=CC=CN=C3)C=C2</chem> HCl
31	 <chem>CN1CCN(C1)NC2=CC=C(NC(=O)C3=CC=C(Cl)C(Cl)=C3)C=C2</chem> HCl
32	 <chem>CN1CCN(C1)NC2=CC=C(NC(=O)C3=CC=C(C(F)(F)F)C=C3)C=C2</chem> HCl
33	 <chem>CN1CCN(C1)NC2=CC=C(NC(=O)C3=CC=C(F)C(C(F)(F)F)=C3)C=C2</chem> HCl
34	 <chem>CN1CCN(C1)NC2=CC=C(NC(=O)C3=CC=C(Cl)C(Cl)=C3)C=C2</chem> HCl

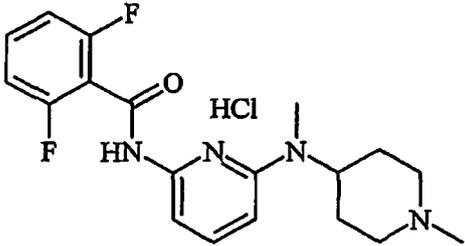
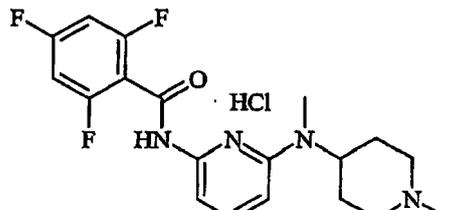
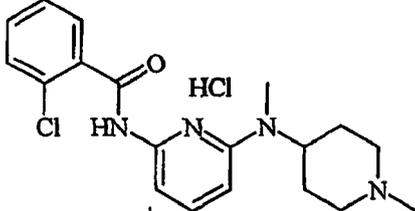
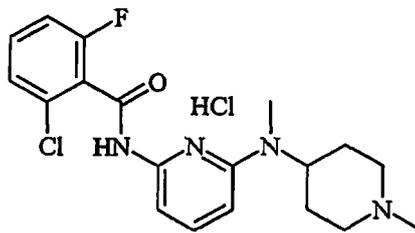
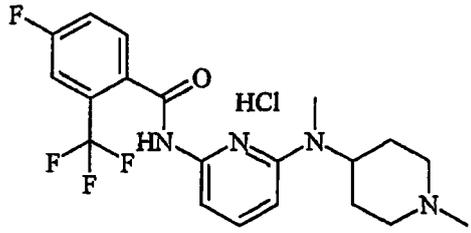
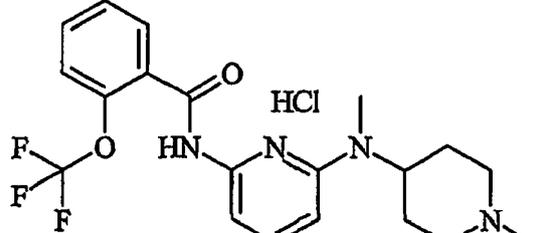
35	 <chem>CN(C)C1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3ccc(F)cc3)cc2.Cl</chem>
36	 <chem>CN(C)C1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3ccccc3C)cc2.Cl</chem>
37	 <chem>CN(C)C1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)cc(C(F)(F)F)c3)cc2.Cl</chem>
38	 <chem>CN(C)C1CCN(C)CC1Nc2ccc(NC(=O)c3ccccc3C(F)(F)F)cc2.Cl</chem>
43	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(F)c(NC(=O)c3cc(Cl)cc(F)c3)c2</chem>
44	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(F)c(NC(=O)c3cc(Cl)cc(F)c3)c2</chem>
45	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(F)c(NC(=O)c3cc(F)c(F)c3)c2</chem>
46	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc(F)c(NC(=O)c3cc(F)cc3)c2</chem>

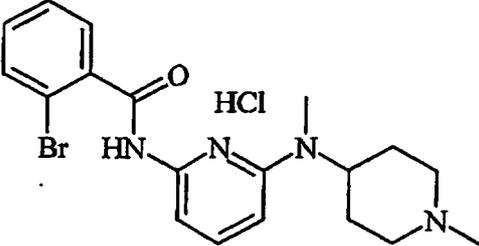
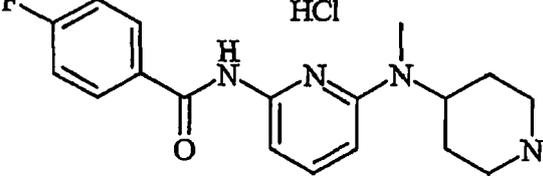
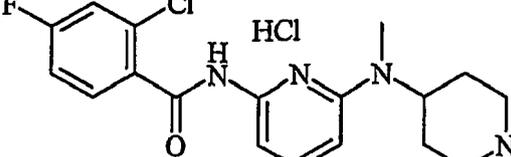
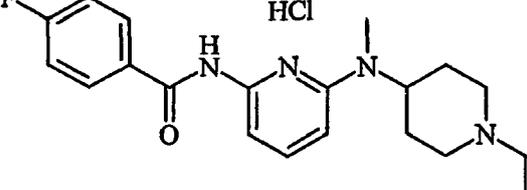
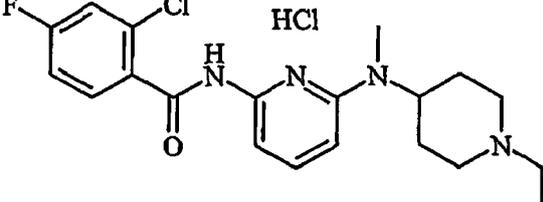
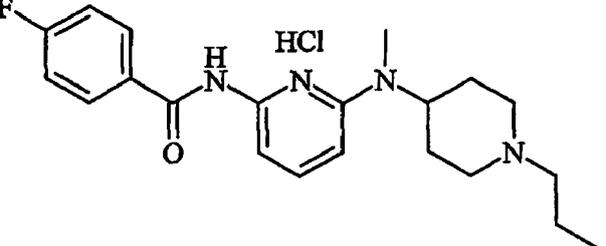
48	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(F)c(Cl)cc2C(=O)c3cc(Cl)c(F)cc3</chem>
49	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(F)ccc2C(=O)c3cc(Br)sc3</chem>
50	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(F)ccc2C(=O)c3cc(Cl)ccc3</chem>
51	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(F)ccc2C(=O)c3cc(F)ccc3</chem>
52	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(F)ccc2C(=O)c3cc(F)c(F)cc3</chem>
53	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(F)ccc2NC(=O)c3cc(F)ccc3</chem>
54	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(F)ccc2NC(=O)c3cc(F)c(F)cc3</chem>

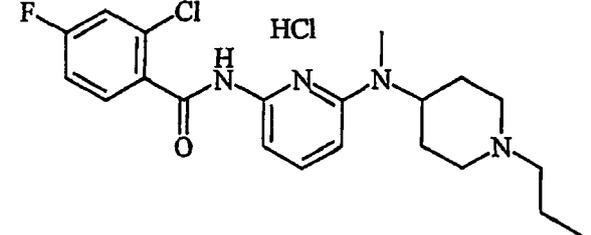
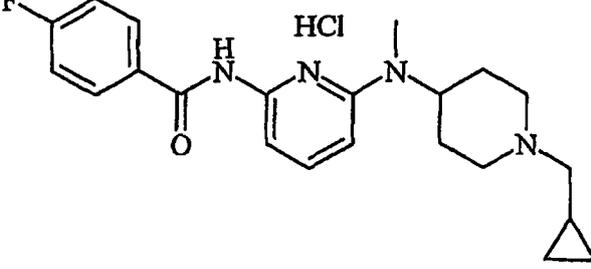
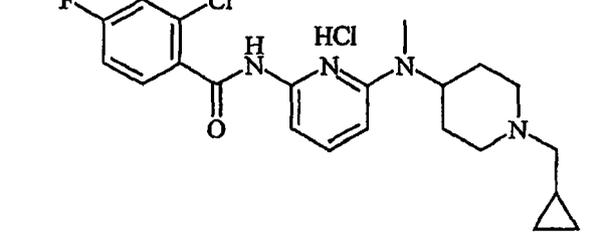
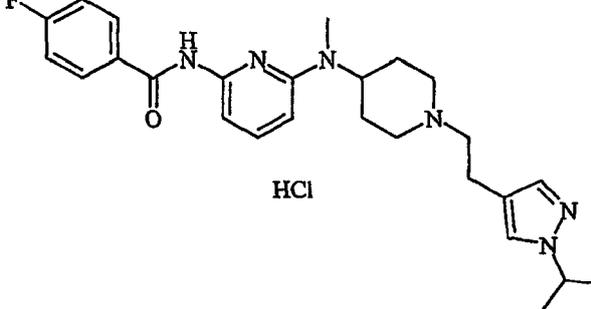
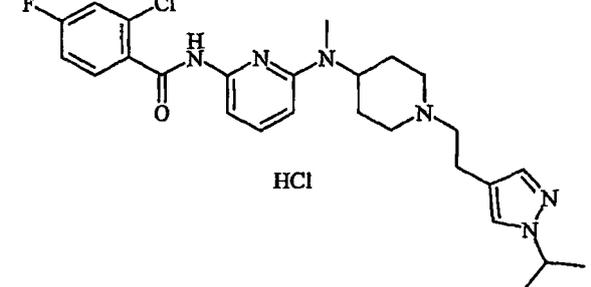
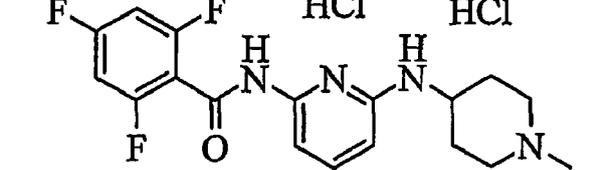
55	 <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>
56	 <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(Cl)c(F)cc3</chem>
57	 <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(Cl)c(F)cc3</chem>
58	 <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(F)c(F)cc3</chem>
59	 <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(Cl)c4ccsc43</chem>
60	 <chem>CN1CCN(C1)NC(=O)Nc2ccc(F)cc2C(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>

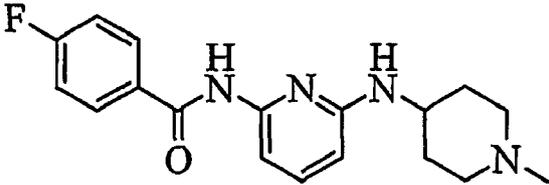
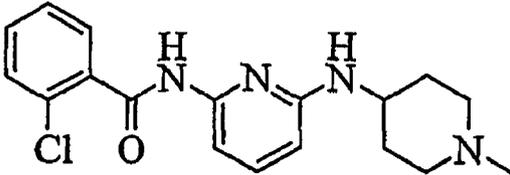
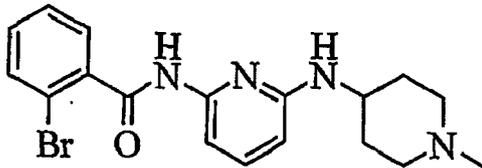
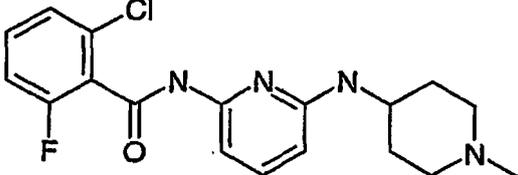
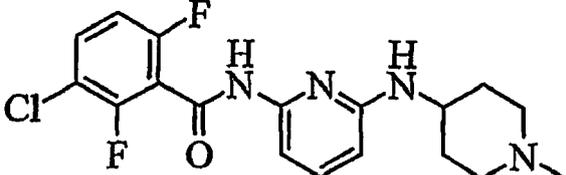
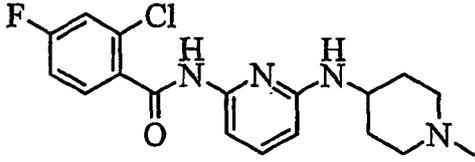
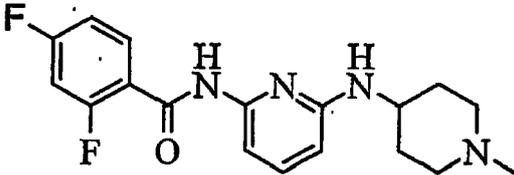
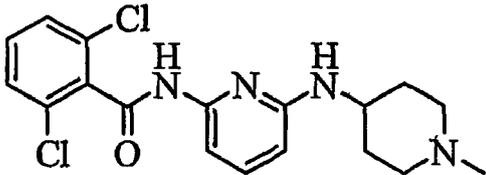
61	 <chem>CN1CCN(C)CC1N(C(=O)c2cc(F)c(F)cc2)c3cc(F)ccc3</chem>
62	 <chem>CN1CCN(C)CC1N(C(=O)c2ccccc2Br)c3cc(F)ccc3</chem>
63	 <chem>CN1CCN(C)CC1N(C(=O)c2ccncc2)c3cc(F)ccc3</chem>
64	 <chem>CN1CCN(C)CC1N(C(=O)c2cc(Cl)c(Cl)cc2)c3cc(F)ccc3</chem>
65	 <chem>CN1CCN(C)CC1N(C(=O)c2cc(F)c(Cl)cc2)c3cc(F)ccc3</chem>
66	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccncc2N(C(=O)c3ccc(C#N)cc3)Cl</chem>
67	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccncc2N(C(=O)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3)Cl</chem>

68	 <chem>CC1CCN(C1)NC2=CC=CN2C(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3.Cl</chem>
69	 <chem>CC1CCN(C1)NC2=CC=CN2C(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3.Cl</chem>
70	 <chem>CC1CCN(C1)NC2=CC=CN2C(=O)c3ccc(F)cc3.Cl</chem>
71	 <chem>CC1CCN(C1)NC2=CC=CN2C(=O)c3ccncc3.Cl</chem>
72	 <chem>CC1CCN(C1)NC2=CC=CN2C(=O)c3ccoc3.Cl</chem>
73	 <chem>CC1CCN(C1)NC2=CC=CN2C(=O)c3csc3.Cl</chem>

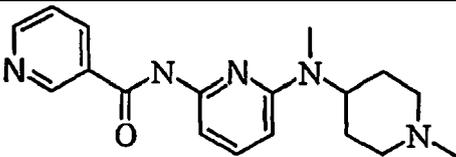
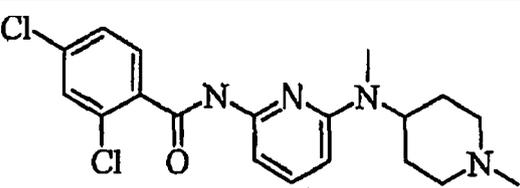
78	 <chem>CN1CCN(C1)Nc2ccn(c2)NC(=O)c3cc(F)c(F)cc3.[Cl-]</chem>
79	 <chem>CN1CCN(C1)Nc2ccn(c2)NC(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3.[Cl-]</chem>
80	 <chem>CN1CCN(C1)Nc2ccn(c2)NC(=O)c3ccccc3Cl.[Cl-]</chem>
81	 <chem>CN1CCN(C1)Nc2ccn(c2)NC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3.[Cl-]</chem>
82	 <chem>CN1CCN(C1)Nc2ccn(c2)NC(=O)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3.[Cl-]</chem>
83	 <chem>CN1CCN(C1)Nc2ccn(c2)NC(=O)c3cc(OC(F)(F)F)ccc3.[Cl-]</chem>

84	 <p>Chemical structure 84: A benzamide derivative with a bromine atom at the 4-position of the phenyl ring. The amide nitrogen is attached to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with an N-methylpiperidin-1-yl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
85	 <p>Chemical structure 85: A benzamide derivative with a fluorine atom at the 4-position of the phenyl ring. The amide nitrogen is attached to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with an N-methylpiperidin-1-yl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
86	 <p>Chemical structure 86: A benzamide derivative with a fluorine atom at the 4-position and a chlorine atom at the 2-position of the phenyl ring. The amide nitrogen is attached to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with an N-methylpiperidin-1-yl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
87	 <p>Chemical structure 87: A benzamide derivative with a fluorine atom at the 4-position of the phenyl ring. The amide nitrogen is attached to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with an N-ethylpiperidin-1-yl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
88	 <p>Chemical structure 88: A benzamide derivative with a fluorine atom at the 4-position and a chlorine atom at the 2-position of the phenyl ring. The amide nitrogen is attached to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with an N-ethylpiperidin-1-yl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
89	 <p>Chemical structure 89: A benzamide derivative with a fluorine atom at the 4-position of the phenyl ring. The amide nitrogen is attached to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with an N-propylpiperidin-1-yl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>

90	 <chem>CCN1CCN(CC1)CNc2ccn(c2)C(=O)Nc3cc(F)cc(Cl)c3</chem> <p>HCl</p>
91	 <chem>CN1CCN(CCN1)CNc2ccn(c2)C(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem> <p>HCl</p>
92	 <chem>CCN1CCN(CCN1)CNc2ccn(c2)C(=O)Nc3cc(F)cc(Cl)c3</chem> <p>HCl</p>
93	 <chem>CCN1CCN(CCN1)CNc2ccn(c2)C(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem> <p>HCl</p>
94	 <chem>CCN1CCN(CCN1)CNc2ccn(c2)C(=O)Nc3cc(F)cc(Cl)c3</chem> <p>HCl</p>
95	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccn(c2)C(=O)Nc3cc(F)c(F)c(F)c3</chem> <p>HCl HCl</p>

96	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
98	 <chem>Clc1ccccc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
99	 <chem>Brc1ccccc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
101	 <chem>Fc1cc(Cl)ccc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
102	 <chem>Fc1cc(Cl)c(F)c1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
104	 <chem>Fc1cc(Cl)ccc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
105	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
106	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>

107	<chem>Fc1ccc(F)c(c1)C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
108	<chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
109	<chem>Clc1cc(Cl)c(Cl)cc1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccncc3</chem>
110	<chem>Clc1ccsc1C(=O)Nc2ccncc2N(C)c3ccncc3</chem>
111	<chem>Fc1cc(F)ccc1C(=O)Nc2ccncc2N(C)c3ccncc3</chem>
112	<chem>Fc1c(F)ccc(c1)C(=O)Nc2ccncc2N(C)c3ccncc3</chem>
113	<chem>Fc1c(F)c(F)ccc1C(=O)Nc2ccncc2N(C)c3ccncc3</chem>

114	
115	

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador, diluyente o excipiente farmacéutico.
- 5 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como producto farmacéutico.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de la migraña en un mamífero.
- 10 12. Compuesto para el uso según la reivindicación 11, en el que el mamífero es un ser humano.