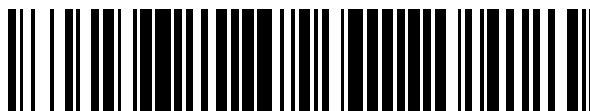


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 547**

51 Int. Cl.:
C07D 211/44 (2006.01)
C07D 211/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04759769 .5**
96 Fecha de presentación: **14.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1626958**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

54 Título: **Compuestos de (piperidiniloxi)fenilo, (piperidiniloxi)piridinilo, (piperidinilsulfanil)fenilo y (piperidinilsulfanil)piridinilo como agonistas de 5-HT 1F**

30 Prioridad:
18.04.2003 US 464396 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2012

73 Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS IN 46285, US**

72 Inventor/es:
**BLANCO-PILLADO, Maria-Jesus;
BENESH, Dana, Rae;
FILLA, Sandra, Ann;
HUDZIAK, Kevin, John;
MATHES, Brian, Michael;
KOHLMAN, Daniel, Timothy;
YING, Bai-Ping;
ZHANG, Deyi y
XU, Yao-Chang**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 388 547 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de (piperidiniloxi)fenilo, (piperidiniloxi)piridinilo, (piperidinilsulfanil)fenilo y (piperidinilsulfanil)piridinilo como agonistas de 5-HT_{1F}

Antecedentes de la invención

5 Las teorías en relación con la fisiopatología de la migraña han estado dominadas desde 1938 hasta hace poco por el trabajo de Graham y Wolff, Arch. Neurol. Psychiatry, 39:737-63, 1938. Éstos 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 y col., 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 en el diámetro del vaso. Cephalalgia, 12:5-7, 1992.

15 Moskowitz ha propuesto que unos 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 a partir de los axones a la vasculatura. Estos neuropéptidos liberados activan a continuación 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, los cuales 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, actividad que puede ser indicativa de actividad vasoconstrictora. El sumatriptán y compuestos similares que se han avanzado previamente para el tratamiento de la migraña, han tendido a seleccionarse en función de esta actividad vasoconstrictora con las premisas de los modelos de la técnica anterior para la migraña.

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. EE.UU., 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}, tiene también 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.

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 mostrado que una selectividad de este tipo reduce en general la actividad vasoconstrictora característica de otros compuestos avanzados como agentes potenciales para el tratamiento de la migraña y trastornos asociados.

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

las patentes de los Estados Unidos 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; 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; 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; 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; 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-tetrahidro-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-disustituidos; 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-sustituidos; 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-disustituidos; y el documento WO 00/34266, que describe una familia de 3-heteroaril-5-(2-(aril o heteroaril)-2-

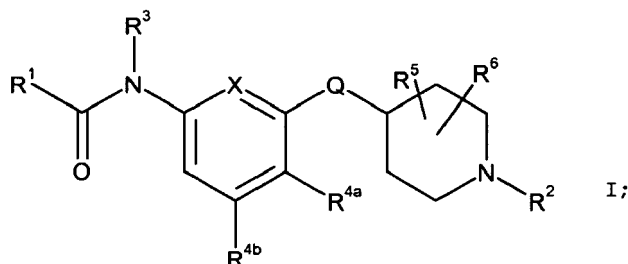
oxoetil)indoles.

El documento WO 03/084949, que describe una familia de piridinoilpiperidinas.

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

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de N-[3-(4-piperidiniloxy)fenil]amida, N-[3-(4-piperidiniloxy)-piridinil]amida, N-[3-(4-piperidiniltilio)fenil]amida y 3- N-[3-(4-piperidiniltilio)-piridinil]amida, de fórmula general I:

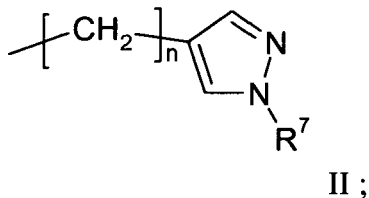


y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Q es oxígeno o azufre;

X es $-C(R^{4c})=$ o $-N=$;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de uno a tres flúor, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃ o un grupo de fórmula II



R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor;

cuando X es $-C(R^{4c})=$, R^{4c} es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor, con la condición de que R⁶ pueda ser alquilo C₁-C₃ sólo cuando R⁵ es diferente de hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno; y

n es un número entero de 1 a 6, inclusive.

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 vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas adaptadas para la activación de los 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, en particular en seres humanos, que contiene un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales en mamíferos, en particular en seres humanos.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la migraña en mamíferos, en particular en seres humanos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como un medicamento, y en particular un medicamento adaptado para la activación de los 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, en particular en seres humanos. Es decir, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la activación de los 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, en particular en seres humanos.

Además, la presente invención se refiere al uso de uno o más compuestos de fórmula I en la preparación de un medicamento para la activación de los 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, en particular en seres humanos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos mediados por 5-HT_{1F}, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento o prevención, en particular un ser humano, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo. En las realizaciones preferentes, el trastorno mediado por 5-HT 1F es la extravasación de proteínas neuronales y/o migraña.

Descripción detallada de la invención

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el aumento de la activación de los receptores 5-HT_{1F}, a la vez que se evita la actividad vasoconstrictora, para tratar una variedad de trastornos que se han vinculado a la disminución de la neurotransmisión de la serotonina en mamíferos. En las realizaciones preferentes, el mamífero que va a tratarse mediante la administración de los compuestos de esta invención es un ser humano. Entre estos trastornos se incluye la migraña, dolor general, neuralgia del trigémino, dolor dental 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.

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 documento Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV^(TM)) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos que se describen en el presente documento. Además, la clasificación internacional de enfermedades, décima revisión (ICD-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos que se describen en el presente documento. El experto reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos que se describen en el presente documento, incluyendo los que se describen 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 descritos anteriormente, son en su totalidad realizaciones de la presente invención.

De forma análoga, el uso de un compuesto de fórmula I o una combinación de más de un compuesto de fórmula I, en la preparación 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 también en su totalidad realizaciones de la presente invención.

Los términos químicos generales usados a través de la totalidad de la misma tienen sus significados usuales. Por ejemplo, el término alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado.

El término "n-alquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado. A modo de ilustración, pero sin limitación, el término "alquilo C₁-C₂" se refiere a metilo y etilo. El término "n-alquilo C₁-C₃", se refiere a metilo, etilo y propilo. El término "alquilo C₁-C₃" se refiere a metilo, etilo, propilo e isopropilo. El término "n-alquilo C₁-C₄" se refiere a metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a todos los grupos alquilo ramificados y no ramificados que tienen de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo C₃-C₆" se refiere a todos los grupos alquilo

ramificados y no ramificados que tienen de tres a seis átomos de carbono. El término “cicloalquilo C₃-C₆” se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término “cicloalquilo C₃-C₇” incluye también cicloheptilo. Cicloalquilalquilo se refiere a un resto cicloalquilo unido a través de una cadena de ligador de alquilo, como por ejemplo, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo, pudiendo hacerse referencia a la totalidad de los cuales como cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃. Cicloalquilo C₃-C₇ alquilo C₁-C₃ incluiría también cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo y cicloheptilpropilo. Cada grupo alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo puede estar sustituido opcionalmente según se prevé en el presente documento.

Los términos “alcoxilo”, “feniloxilo”, “benzoxilo” y “pirimidiniloxilo” hacen referencia a un grupo alquilo, grupo fenilo, grupo bencilo o grupo pirimidinilo, respectivamente, cada uno opcionalmente sustituido según se prevé en el presente documento, que se une a través de un átomo de oxígeno.

Los términos “alquiltio”, “feniltio” y “benciltio” hacen referencia a un grupo alquilo, grupo fenilo o grupo bencilo, respectivamente, cada uno opcionalmente sustituido según se prevé en el presente documento, que se une a través de un átomo de azufre.

El término “acilo C₁-C₄” se refiere a un grupo formilo o un grupo alquilo C₁-C₃ unido a través de un resto carbonilo. El término “alcoxycarbonilo C₁-C₄” se refiere a un grupo alcoxilo C₁-C₄ unido a través de un resto carbonilo.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferentes son flúor, cloro y bromo. Los grupos halógeno más preferentes son flúor y cloro.

Se considera que el término “heterociclo” significa un anillo de 5- o 6 miembros saturado o no saturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente benzocondensado. Heterociclos a modo de ejemplo, para los fines de la presente invención, incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, N-metilpirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, N-acetiltiazolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y similares. Los anillos heterocíclicos benzocondensados incluyen isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo y similar, la totalidad de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, lo que incluye también opcionalmente sustituido en el anillo benzo cuando el heterociclo está benzocondensado.

En una realización, los heterociclos preferentes incluyen piridinilo, indolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzodioxolilo y tiazolidinilo, la totalidad de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

En otra realización más, los heterociclos preferentes incluyen piridinilo y tiofenilo.

Alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilo o alquiltio sustituido significa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilo o alquiltio, respectivamente, sustituido una o más veces independientemente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxilo C₁-C₃. A modo de ilustración, pero sin limitación, los ejemplos incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, 5-fluoro-2-bromopentilo, 3-hidroxipropiloxilo, 4-hidroxiciclohexiloxilo, 2-bromoetiltio, 3-etoxipropiloxilo, 3-etoxi-4-clorociclohexilo y similares. Las sustituciones preferentes incluyen la sustitución 1-5 veces con halógeno, cada uno seleccionado independientemente, o sustituido 1-3 veces con halógeno y 1-2 veces independientemente con un grupo seleccionado entre hidroxilo y alcoxilo C₁-C₃, o sustituido 1-3 veces independientemente con un grupo seleccionado entre hidroxilo y alcoxilo C₁-C₃, con la condición de que no más de un sustituyente hidroxilo y/o alcoxilo pueda estar unido a través del mismo carbono.

Se considera que los términos “fenilo sustituido” y “heterociclo sustituido” significan que el resto cíclico en uno u otro caso está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, preferiblemente de uno a cinco, cada uno seleccionado independientemente; o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, ciano y nitro, en el que cada sustituyente alquilo, alcoxilo y alquiltio puede estar sustituido adicionalmente de manera independiente con alcoxilo C₁-C₂ o con de uno a cinco grupos halógeno seleccionados entre flúor y cloro; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio y pirimidiniloxilo, en el que el resto feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio y pirimidiniloxilo puede estar adicionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxilo C₁-C₂; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en acilo C₁-C₄ y alcoxycarbonilo C₁-C₄, y adicionalmente sustituido con de cero a un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y alquiltio C₁-C₄. Cuando un sustituyente es halógeno, los grupos halógeno preferentes son flúor, cloro y bromo.

En otra realización, las sustituciones preferentes para “fenilo sustituido” y “heterociclo sustituido” incluyen la sustitución con uno o más sustituyentes halógeno, preferiblemente de uno a cinco, cada uno seleccionado independientemente; o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, ciano y nitro, en el que cada sustituyente alquilo y alcoxilo puede estar sustituido adicionalmente de manera independiente

con de uno a cinco grupos halógeno seleccionados entre flúor y cloro.

Los términos “gem–”, “geminal” o “geminado” hacen referencia a dos sustituyentes idénticos unidos a un átomo de carbono común, como por ejemplo, pero sin limitación, gem–metilo, significando dos grupos metilo unidos a un átomo de carbono común, como por ejemplo en un grupo 2,2–dimetilpiperinilo o un grupo 3,3–dimetilpiperinilo.

5 Las abreviaturas que se usan en el presente documento se definen tal como sigue:

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

Colidina significa trimetilpiridina.

DMF significa N,N–dimetilformamida.

DMSO significa dimetilsulfóxido.

10 Fmoc significa un resto 9–fluorenilmetoxycarbonilo.

HATU significa hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio.

MTBE significa metil *t*–butil éter.

NMP significa N–metil–2–pirrolidinona

Pd₂(dba)₃ significa tris(dibencilidinoacetona)–dipaladio (0).

15 Columna o cartucho de SCX, como se usa en la presente memoria, se refiere a una columna de resina o cartucho desechable de intercambio de cationes fuertes a base de sílice Varian Bond Elute®.

t–Boc significa un resto *terc*–butoxicarbonilo.

THF significa tetrahidrofurano.

20 El término “grupo protector de amino” tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger la funcionalidad amino a la vez que se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores 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–fluorenilmetoxycarbonilo (“Fmoc”), *t*–butoxicarbonilo (*t*–BOC), y similar; y grupos protectores de amino similares. La especie de grupo protector de amino empleada no es crítica siempre que el grupo amino derivatizado sea estable para las condiciones de las reacciones subsiguientes en otras posiciones de la molécula y puede retirarse en el punto adecuado sin perturbar el resto de la molécula. La selección y el uso (la adición y la subsiguiente eliminación) de los grupos protectores de amino se encuentra lo bastante dentro el conocimiento de la técnica. Ejemplos adicionales de los grupos a los que se hace referencia mediante los términos anteriores se describen por el documento 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, al que se hace referencia a continuación en el presente documento como “Greene”.

El término “farmacéutico” o “farmacéuticamente aceptable”, cuando se usa en el presente documento como un adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no perjudicial para el receptor.

35 Por “composición farmacéutica” se pretende indicar adicionalmente que el vehículo, disolvente, excipientes y sal deben ser compatibles con el ingrediente activo de la composición (por ejemplo, un compuesto de fórmula I). Se entiende por los expertos en la presente técnica que los términos “formulación farmacéutica” y “composición farmacéutica” son generalmente intercambiables, y éstos se usan de este modo para los fines de la presente solicitud.

40 El término “sal de adición de ácido” se refiere a una sal de un compuesto preparado por reacción del compuesto con un ácido mineral u orgánico. Los compuestos de la presente invención forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una gran diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan a menudo en química farmacéutica. Tales sales son también parte de esta invención. Una “sal de adición de (ácido) farmacéuticamente aceptable” se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable, como se conoce bien en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables que se ejemplifican en el documento Berge, S. M, Bighley, L.D. y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977), que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

45 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la invención se forman típicamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad equimolar o en exceso de ácido. Como alternativa, algunos compuestos pueden formar hemi–sales haciendo reaccionar el compuesto con el ácido deseado en una relación 2:1, compuesto a ácido.

55 Los ácidos inorgánicos que se emplean habitualmente para formar tales sales incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos que se emplean habitualmente para formar tales sales incluyen ácido ptoluenosulfónico, 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, por lo tanto, son 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, hemisuccinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, p-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

- 5 El término "cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que es capaz de activar los receptores 5-HT_{1F} y/o de inhibir la extravasación de proteínas neuronales. Se entiende que compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. En ese sentido, todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. En los casos en los que se identifican estereoquímicas específicas en la presente solicitud, se usan las denominaciones de Cahn-Prelog-Ingold de (R)- y (S)- y la denominación *cis* y *trans* de la estereoquímica relativa para hacer referencia a isómeros y estereoquímica relativa específicos. Además, se usan unas denominaciones arbitrarias de "isómero *cis* 1", "isómero *cis* 2", "isómero *trans* 1" o "isómero *trans* 2" para distinguir unos estereoisómeros resueltos de compuestos que tienen dos centros quirales con unas configuraciones *cis* o *trans* conocidas, pero para los cuales la estereoquímica absoluta no se ha determinado (es decir, no se conoce si el compuesto específico es el isómero *cis* (R, R) o (S, S) o el isómero *trans* (R, S) o (S, R)). A pesar de que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, están contemplados dentro de la presente invención, las realizaciones preferentes son enantiómeros únicos y diastereómeros únicos.

A pesar de que la totalidad de los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas de 5-HT_{1F}, se prefieren ciertas clases, como por ejemplo, los compuestos que tienen cualquiera de las siguientes selecciones enumeradas de sustituyentes: compuestos en los que

- 1) R¹ es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;
- 2) R¹ es fenilo sustituido;
- 3) R¹ es fenilo mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, feniloxilo, benciloxilo, ciano y nitro;
- 4) R¹ es fenilo mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, alcoxilo C₁-C₂, trifluorometilo, trifluorometoxilo y trifluoroetoxilo;
- 5) R¹ es fenilo mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- 6) R¹ es fenilo mono-, di- o tri-halo sustituido;
- 7) R¹ es heterociclo o heterociclo sustituido;
- 8) R¹ es heterociclo o heterociclo sustituido, en el que el heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, N-metilpirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, N-acetiltiazolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo;
- 9) R¹ es un heterociclo sustituido o no sustituido, en el que el heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, indolilo, benzofuranilo, furanilo, tiofenilo, benzodioxolilo y tiazolidinilo;
- 10) R¹ es un heterociclo sustituido o no sustituido, en el que el heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo y tiofenilo;
- 11) R¹ es heterociclo mono-, di- o tri-halo sustituido, estando cada grupo halógeno seleccionado independientemente;
- 12) R¹ es mono- o di- heterociclo sustituido, en el que uno de los sustituyentes se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxilo C₁-C₂, fenoxilo y feniltio;
- 13) R¹ es mono-heterociclo sustituido, en el que los sustituyentes son halógeno o nitro;
- 14) R¹ es heterociclo mono-halo sustituido;
- 15) R¹ es heterociclo no sustituido;
- 16) R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;
- 17) R² es hidrógeno o metilo;
- 18) R² es pirazolilalquilo o pirazolilalquilo N-sustituido;
- 19) R² es pirazol-4-il-etilo;
- 20) R² es 1-(alquil C₁-C₃)pirazol-4-il-etilo;
- 21) R³ es hidrógeno;
- 22) R³ es metilo;
- 23) R³ es etilo;
- 24) cada uno de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c}, si están presentes, es hidrógeno;
- 25) Uno de R^{4a}, R^{4b} o R^{4c}, si están presentes, es halógeno;
- 26) Uno de R^{4a}, R^{4b} o R^{4c}, si están presentes, es flúor o cloro;
- 27) Uno de R^{4a}, R^{4b} o R^{4c}, si están presentes, es alquilo C₁-C₃;
- 28) R⁵ es hidrógeno;
- 29) R⁵ es alquilo C₁-C₃;
- 30) R⁵ es metilo;
- 31) R⁶ es hidrógeno;

- 32) R⁶ es metilo;
 33) R⁶ es geminal en relación con R⁵;
 34) R⁶ es gem-metilo en relación con R⁵;
 35) R⁵ es metilo y R⁶ es gem-metilo en relación con R⁵;
 5 36) R³ es hidrógeno o metilo, R^{4a}, R^{4b} y R^{4c}, si están presentes, son hidrógeno o halógeno, R⁵ es hidrógeno o metilo y R⁶ es hidrógeno o gem-metilo con respecto a R⁵;
 37) R³ es hidrógeno o metilo, cada uno de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c}, si están presentes, es hidrógeno, R⁵ es hidrógeno o metilo y R⁶ es hidrógeno;
 10 38) R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, R³ es hidrógeno o metilo, cada uno de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c}, si están presentes, es hidrógeno o halógeno, R⁵ es hidrógeno o metilo y R⁶ es hidrógeno o gem-metilo con respecto a R⁵;
 39) R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, R³ es hidrógeno o metilo, cada uno de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c}, si están presentes, es hidrógeno, R⁵ es hidrógeno o metilo y R⁶ es hidrógeno;
 40) R² es hidrógeno o metilo y cada uno de R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, si están presentes, y R⁵, es hidrógeno;
 15 41) R² es hidrógeno o metilo y R³ es metilo y cada uno de R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, si están presentes, y R⁵, es hidrógeno
 42) R¹ es fenilo mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, alcoxilo C₁₋₂, trifluorometilo, trifluorometoxilo y trifluoroetoxilo, R² es hidrógeno o metilo y cada uno de R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, si están presentes, y R⁵, es hidrógeno;
 20 43) R¹ es un heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, indolilo, benzofuranilo, furanilo, tiofenilo, benzodioxolilo y tiazolidinilo, R² es hidrógeno o metilo y cada uno de R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, si están presentes, y R⁵, es hidrógeno;
 44) R¹ es fenilo mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, R² es hidrógeno o metilo y cada uno de R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, si están presentes, y R⁵, es hidrógeno;
 25 45) el compuesto es una sal de adición de ácido;

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

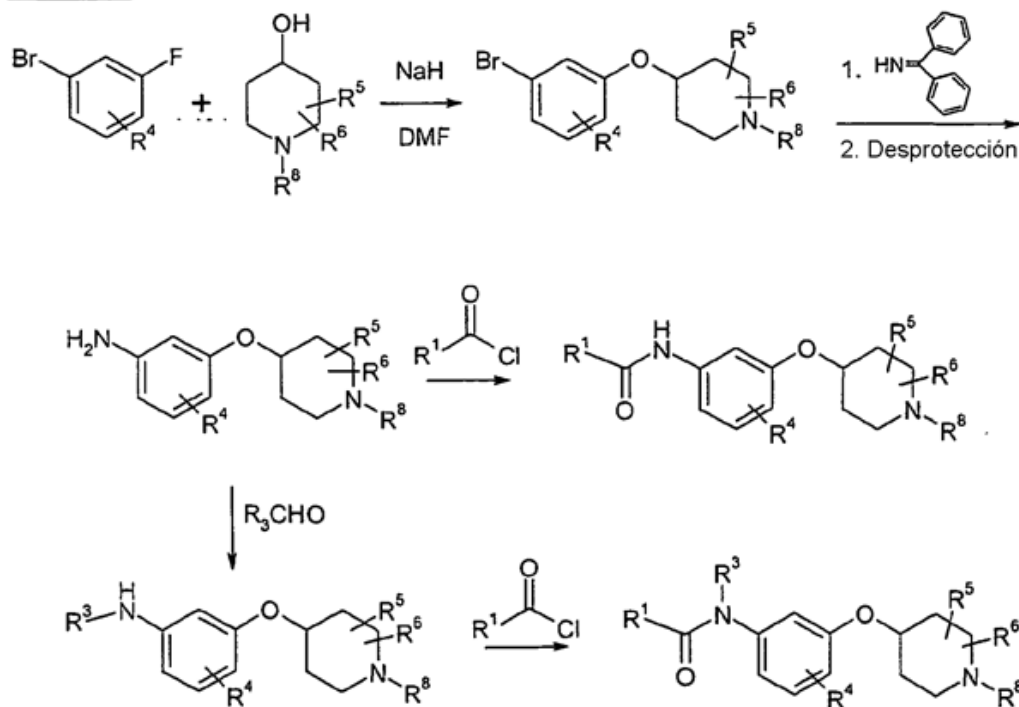
- 30 46) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 10) a 15) con la clase preferente 8);
 47) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 10) a 15) con la clase preferente 9);
 48) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 16);
 35 49) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 17);
 50) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 21);
 51) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 22);
 40 52) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 24);
 53) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 26);
 45 54) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 27);
 55) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 28);
 56) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) –con la clase preferente 30) y 31);
 50 57) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 30) y 32);
 58) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 1) a 15), 46) o 47) con la clase preferente 30) y 34);
 59) la combinación de clases preferentes 48) con la clase preferente 21);
 55 60) la combinación de clases preferentes 48) con la clase preferente 22);
 61) la combinación de clases preferentes 49) con la clase preferente 21);
 62) la combinación de clases preferentes 49) con la clase preferente 22);
 63) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 24) y 28);
 64) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 26) y 28);
 60 65) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 27) y 28);
 66) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 24), 30), y 31);
 67) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 26), 30), y 31);

- 68) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 27), 30), y 31);
- 69) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 24), 30), y 32);
- 5 70) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 26), 30), y 32);
- 71) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 27), 30), y 32);
- 10 72) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 24), 30), y 34);
- 71) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 26), 30), y 34);
- 72) la combinación de una cualquiera de las clases preferentes 59) a 62) con la clase preferente 27), 30), y 34).
- 15 Además de aquellos compuestos que se presentan en los ejemplos, los siguientes compuestos ilustran adicionalmente el alcance de la presente invención:
- 1) N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-furancarboxamida;
 - 2) N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridinil]-2-furancarboxamida;
 - 3) N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridinil]-3-furancarboxamida;
 - 20 4) N-[3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-cloro-2-furancarboxamida;
 - 5) N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-pirrolecarboxamida;
 - 6) N-[3-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-piridinil]-2-pirrolecarboxamida;
 - 7) N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-2-pirrolecarboxamida;
 - 8) N-[3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-pirrolecarboxamida;
 - 25 9) 2,4,6-trifluoro-N-[4-metil-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida
 - 10) N-[3-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-4-metil-fenil]-2,4,6-trifluoro-benzamida
 - 11) 2-cloro-4-fluoro-N-metil-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida
 - 12) 2-cloro-6-fluoro-N-metil-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida
 - 13) 2-cloro-N-[6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-N-metil-benzamida
 - 30 14) 2-cloro-N-[6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida
 - 15) 2-cloro-N-[6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-6-fluoro-benzamida
 - 16) 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(1-propil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida
 - 17) N-[6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2,4,6-trifluoro-benzamida
 - 18) N-[6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2,6-difluoro-benzamida
 - 35 19) 2,4,6-trifluoro-N-[3-(1,2,3-trimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida
 - 20) 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1,2,3-trimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida
 - 21) 2,4,6-trifluoro-N-[3-(1,2,3-trimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida
 - 22) 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1,2,3-trimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-il]-benzamida
 - 23) 2-cloro-4-fluoro-N-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida
 - 40 24) 2-cloro-4-fluoro-N-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida
 - 25) 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-benzamida
 - 26) 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-2-trifluorometil-fenil]-benzamida
 - 27) 2-cloro-N-[3-(1,4-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida
 - 28) 2-cloro-N-[6-(1,4-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida
 - 45 29) 2,4,6-trifluoro-N-[3-(1,2,3-trimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida
 - 30) N-[6-(1,2-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-2,4,6-trifluoro-benzamida
 - 31) N-[3-(1,3-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-2,4,6-trifluoro-benzamida
 - 32) 2-cloro-N-[2,5-difluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida
 - 33) 2-cloro-N-[2,5-difluoro-3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida
 - 50 34) 2-cloro-N-[3-(1,4-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida
 - 35) 2-cloro-N-[3-(2-etil-1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida
 - 36) N-[6-(1,3-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-il]-2,4,6-trifluoro-benzamida
 - 37) N-[6-(1,2-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida
 - 38) N-[6-(1,2-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-il]-2,4,6-trifluoro-benzamida
 - 55 39) 2-cloro-N-[6-(1,2-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-il]-6-fluoro-benzamida
 - 40) 2-cloro-6-fluoro-N-[3-(2-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida
 - 41) 2,4,6-trifluoro-N-[6-(2-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-il]-benzamida
 - 42) N-[6-(2,3-dimetil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-il]-2,4,6-trifluoro-benzamida

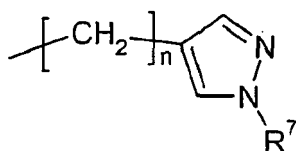
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a través de una condensación del 1,3-dihalobenceno o la 2,6-dihalopiridina deseados con el piperidina-4-tiol o 4-hidroxipiperidina N-protegida o N-sustituida adecuado, seguido de la sustitución de amina de la formación de amida y halógeno de piridinilo o fenilo restante con un R¹-acilcloruro adecuado (véanse los esquemas 1-4). Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones adecuadas de disolventes y co-reactivos se

encuentran dentro del conocimiento de la técnica. De forma análoga, se apreciará por los expertos en la técnica que pueden aislarse y/o purificarse productos intermedios sintéticos mediante varias técnicas bien conocidas según se necesite o se desee, y que con frecuencia, será posible usar varios productos intermedios directamente en las etapas de síntesis subsiguientes con poca o ninguna purificación. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son tal como se han definido anteriormente, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica. Los compuestos de (piperidiniloxi)fenilo de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 1:

Esquema 1:



en el que R^{1-7} son tal como se han definido anteriormente; y R^8 es alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con de uno a tres flúor, cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_3 o un grupo de fórmula II



II,

o un grupo protector de amino.

Típicamente, el piperidin-4-ol N-sustituido o N-protegido adecuado en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, NMP, y similar, se añade a una suspensión de hidruro de sodio y se calienta, como por ejemplo, entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C, preferiblemente a aproximadamente 50 °C, típicamente durante aproximadamente 30-90 minutos, supóngase aproximadamente 45 minutos. A continuación, se añade 1-bromo-3-fluorobenceno y se permite que reaccione durante desde varias horas hasta durante una noche a aproximadamente temperatura ambiente hasta 100 °C, preferiblemente a aproximadamente 65 °C. La reacción se interrumpe, como por ejemplo mediante la adición de agua u otros medios adecuados. El producto intermedio de 3-bromofenoxi-4-piperidina puede elaborarse mediante procedimientos comunes, como por ejemplo, eliminación de disolvente, procedimientos de extracción y/o purificación adicional por cromatografía, etc.

Después, el producto intermedio de bromofenoxipiperidina se amina en la posición benzo 3, como por ejemplo, haciendo reaccionar el producto intermedio con ($\pm$)-BINAP, $Pd_2(dba)_3$, benzhidrilideneamina y terc-butóxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como tolueno o similar, en una atmósfera inerte durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 h., supóngase aproximadamente 2 horas, a aproximadamente 50 °C a 100 °C, supóngase aproximadamente 80 °C. El producto intermedio de 3-(piperidin-4-iloxi)-fenilamina resultante puede aislarse a continuación y purificarse por procedimientos comunes tal como, pero sin limitación, eliminación de disolvente, extracción y/o cromatografía, etc.

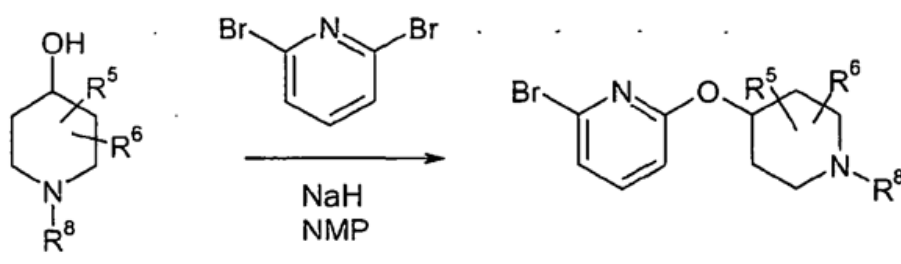
Pueden sintetizarse compuestos en los que R^3 es hidrógeno entonces por condensación con el R^1 -acilcloruro deseado. Típicamente, un producto intermedio de 3-(piperidin-4-iloxi)-fenilamina adecuado se hace reaccionar con un R^1 -acilcloruro adecuado, en un disolvente apropiado, tal como dioxano, piridina, DMF o similar, a entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C, preferiblemente entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C, hasta que se completa la reacción, como por ejemplo, entre aproximadamente 1 h y aproximadamente 4 h, supóngase aproximadamente 2 h. La reacción se interrumpe a continuación mediante la adición de un ácido y el producto final se purifica mediante procedimientos de elaboración normales.

Como alternativa, el resto R^1 puede añadirse mediante formación de enlace amida, haciendo reaccionar el producto intermedio de 3-(piperidin-4-iloxi)-fenilamina con el ácido R^1 -carboxílico adecuado. Típicamente, el producto intermedio de amina deseado se hace reaccionar con el ácido R^1 -carboxílico adecuado, con HATU y colidina, en un disolvente apropiado, tal como dioxano, piridina, DMF o similar, a entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, hasta que se completa la reacción, como por ejemplo, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 h, preferiblemente aproximadamente 2 h. La reacción se interrumpe a continuación mediante la adición de un ácido, como por ejemplo, ácido acético en metanol, y el producto final se purifica mediante procedimientos de elaboración normales.

Los compuestos de (piperidinilsulfanil)fenilo de la presente invención pueden sintetizarse de una forma análoga a los procedimientos para sintetizar los compuestos de (piperidiniloxi)fenilo descritos anteriormente sustituyendo el producto intermedio de piperidinatiol adecuado para el producto intermedio de piperidinol.

Los compuestos (piperidiniloxi)-piridina de la presente invención pueden prepararse a través del esquema 2, utilizando o bien 2,6-dicloropiridina o bien 2,6-dibromopiridina.

Esquema 2:



en el que los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

El isómero/ racemato adecuado del producto intermedio de piperidinol se hace reaccionar con NaH en un disolvente adecuado, como por ejemplo, NMP o similar, a de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 2-3 horas o hasta que la liberación de gas hidrógeno deja de observarse. Se añade 2,6-dibromopiridina y la mezcla se hace reaccionar a de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 1-5 h. La mezcla de reacción se enfría a continuación a aproximadamente temperatura ambiente y se interrumpe con NaCl ac acuoso saturado. El producto puede elaborarse con procedimientos bien conocidos, tal como eliminación de disolvente, extracción, purificación por gel de sílice, cromatografía, etc.

La 2-bromo-6-(piperidin-4-iloxi)-piridina puede aminorarse mediante varios procedimientos conocidos, incluyendo la reacción con un exceso de NH_3 7 M, con un catalizador adecuado, tal como óxido de cobre (I) o similar, en un disolvente adecuado, tal como etilenglicol, NMP, y similar, preferiblemente a presión, como por ejemplo en un autoclave. El producto intermedio de 2-amino-6-(piperidin-4-iloxi)-piridina puede aislarse a continuación y purificarse por procedimientos conocidos, como por ejemplo, eliminación de disolvente, extracción y/o cromatografía, etc.

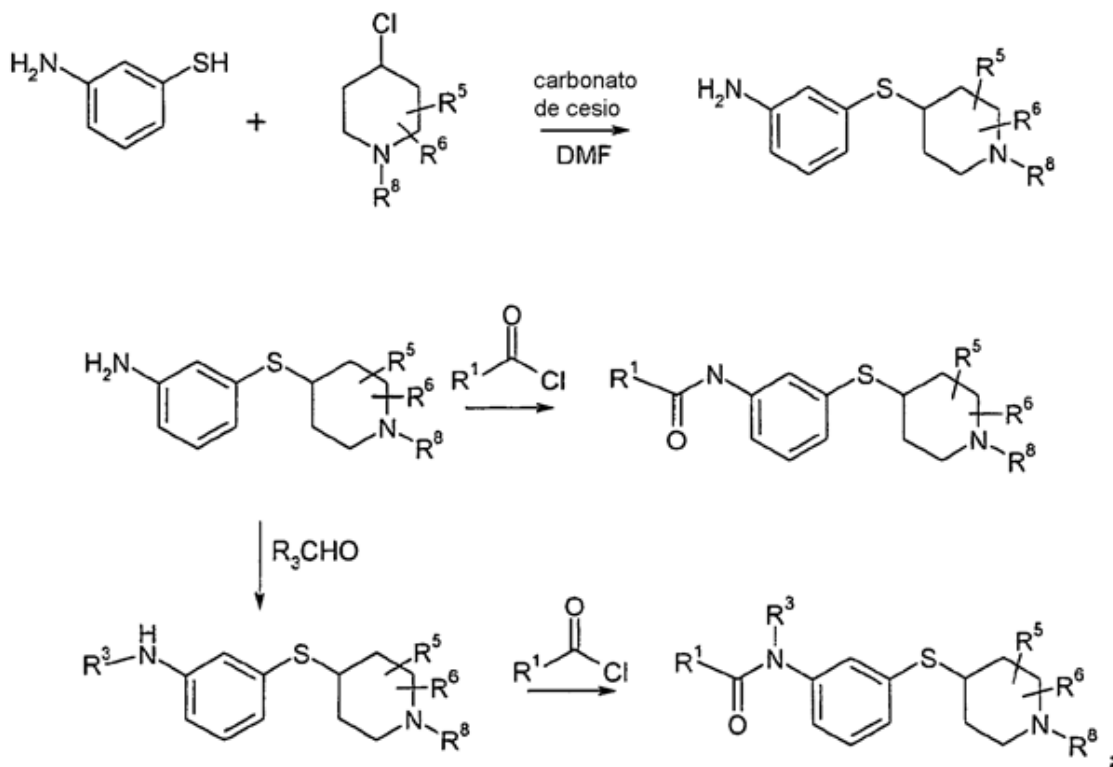
Estas dos etapas iniciales pueden, como alternativa, ejecutarse sustituyendo la 2,6-dicloropiridina por 2,6-dibromopiridina.

La etapa de condensación final con un acilcloruro de R^1 adecuado o un ácido carboxílico de R^1 es como para los análogos de 3-aminofenoxipiperidina descritos anteriormente.

Los compuestos de (piperidinilsulfanil)piridinilo de la presente invención pueden fabricarse mediante los procedimientos análogos, utilizando el producto intermedio de piperidinatiol correspondiente en lugar del producto intermedio de piperidinol.

Los compuestos de (piperidinilsulfanil)fenilo de la presente invención pueden también sintetizarse de acuerdo con el esquema 3:

Esquema 3:

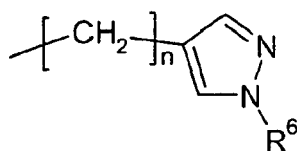


en el que los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

Típicamente, se hace reaccionar el 3-amino-benzenotiol con un producto intermedio de N-sustituida o N-
 5 protegida-4-cloropiperidina adecuado y carbonato de cesio en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO o similar, a entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C, supóngase aproximadamente 80 °C, durante varias horas, como por ejemplo, de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 h, supóngase aproximadamente 18 h. El producto intermedio de 3-(piperidin-4-ilsulfanil)fenilamina puede aislarse a continuación y purificarse por procedimientos bien conocidos tal como filtración, extracción, eliminación de disolvente, cromatografía, etc.

El producto intermedio de 3-(piperidin-4-ilsulfanil)fenilamina puede usarse a continuación en una reacción de
 10 condensación con un R¹-acilcloruro o un ácido R¹-carboxílico adecuado como con los productos intermedios de 3-(piperidin-4-iloxi)fenilamina correspondientes descritos anteriormente.

Si, en cualquiera de los procedimientos de síntesis anteriores, el piperidinil-nitrógeno se protege por un grupo
 15 protector de amino, este grupo se retira después de la reacción de condensación con el R¹-acilcloruro o ácido R¹-carboxílico. El piperidinil-nitrógeno puede permanecer entonces como una amina secundaria para los compuestos de la presente invención en los que R² es hidrógeno, o éste puede alquilarse adicionalmente mediante procedimientos conocidos para proporcionar compuestos de la presente invención en los que R² es alquilo C₁-C₃ cicloalquilo, C₃-C₆-alquilo C₁-C₃ o un grupo de fórmula II



II

Una reacción de alquilación típica haría que reaccionara la amina secundaria con un aldehído, ácido acético glacial o
 20 ácido trifluoroacético adecuado, y cianoborohidruro de sodio, en un disolvente apropiado, tal como metanol, en la que un aldehído adecuado es uno que reaccionará con la amina secundaria para proporcionar el sustituyente de R² deseado, como, a modo de ilustración, N-metilpirazol-4-iletanal para los compuestos que tienen N-metilpirazol-4-iletal como el sustituyente de R².

Los compuestos de (piperidinilo)fenilo de la presente invención, en los que R^3 es alquilo C_1 - C_3 pueden sintetizarse haciendo reaccionar el producto intermedio de 3-(piperidin-4-iloxi/tio)pienilamina o 3-(piperidin-4-iloxi/tio)-piridinilamina con el aldehído o cetona adecuado, (es decir, formaldehído, acetaldehído, propanal o propan-2-ona, para los compuestos en los que R^3 es metilo, etilo, propilo o isopropilo, respectivamente, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, metanol, durante aproximadamente 2 a aproximadamente 4 h, supóngase 3 h. A continuación, se añade borohidruro de sodio y la mezcla se hace reaccionar durante desde varias horas hasta durante una noche. La reacción se interrumpe a continuación con ácido y el producto intermedio de N-alkuil-3-(piperidin-4-iloxi/tio)fenilamina o N-alkuil-3-(piperidin-4-iloxi/tio)-piridinilamina resultante puede aislarse y purificarse por procedimientos comunes, como por ejemplo, eliminación de disolvente, filtración, extracción, cromatografía, etc.

El producto intermedio de N-alkuil-3-(piperidin-4-iloxi/tio)fenilamina o N-alkuil-3-(piperidin-4-iloxi/tio)-piridinilamina se usa a continuación en una reacción de condensación con un R^1 -acilcloruro adecuado, tal como se ha descrito anteriormente, para proporcionar el compuesto del producto.

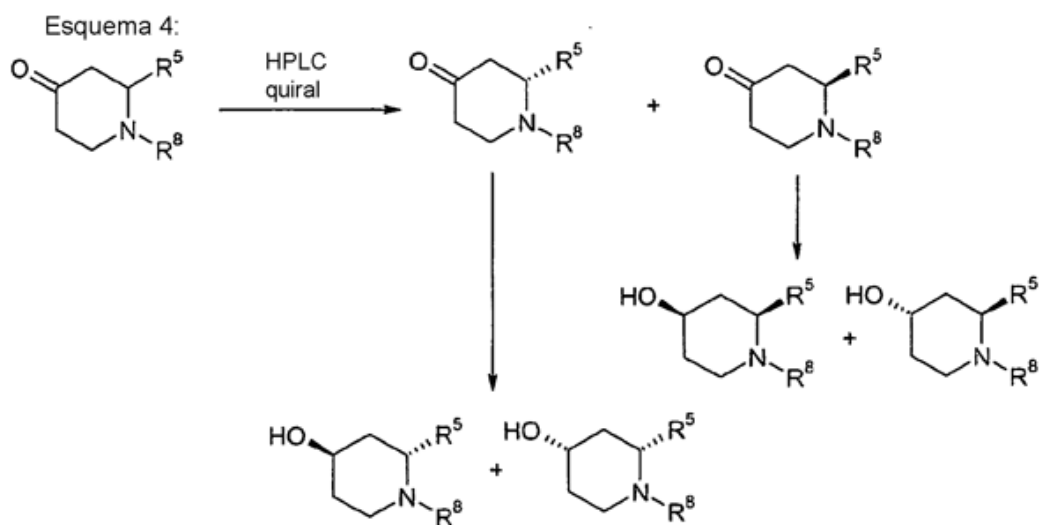
Los compuestos de (piperidinilo)piridinilo en los que R^3 es diferente de hidrógeno pueden fabricarse ejecutando la etapa de aminación tal como se ha descrito anteriormente, con el producto intermedio de 3-bromo-(piperidin-4-iloxi)piridinilo y un exceso de la alquilamina adecuada, en lugar de amoniaco (por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina o isopropilamina para producir compuestos que tienen un sustituyente de R^3 de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo respectivamente). El producto intermedio de 2-alkuilamino-6-(piperidin-4-iloxi)-piridina puede usarse a continuación en la etapa de condensación final con un acilcloruro de R^1 adecuado, tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos en los que R^{4a} , R^{4b} y/o R^{4c} , si están presentes, es diferente de hidrógeno, pueden sintetizarse utilizando los 1-bromo-3-fluorobenceno o 2,6-dibromo/ cloropiridina R^{4a} , R^{4b} y/o R^{4c} -sustituidos correspondientes en la reacción de condensación inicial con el producto intermedio de 4-piperidinol, tal como se ha descrito anteriormente.

Como alternativa, los compuestos en los que R^{4a} , R^{4b} o R^{4c} , si están presentes, es diferente de hidrógeno, pueden también sintetizarse utilizando los correspondientes 2-fluoro-6-nitropiridina o 1-fluoro-3-nitrobenceno sustituido con R^{4a} , R^{4b} o R^{4c} en las reacciones de condensación iniciales respectivas con el producto intermedio de 4-piperidinol. El producto intermedio de R^4 -sustituido-1-(piperidin-4-iloxi/tio)-3-nitrobenceno o R^4 -sustituida-1-(piperidin-4-iloxi/tio)-6-nitropiridina resultante se reduce a continuación al producto intermedio de R^4 -sustituida-3-(piperidin-4-iloxi/tio)-3-fenilamina o R^4 -sustituida-1-(piperidin-4-iloxi/tio)-6-nitropiridina deseado, como por ejemplo, sometiendo a reflujo el producto intermedio de nitro con polvo de hierro y ácido clorhídrico en un disolvente adecuado, tal como metanol o similar, durante aproximadamente 24-36 h. El producto intermedio de amina resultante puede aislarse a continuación y purificarse por procedimientos comunes, como por ejemplo, eliminación de disolvente, filtración, extracción, cromatografía, etc.

Este producto intermedio de amina se usa a continuación en una reacción de condensación con un R^1 -acilcloruro adecuado, tal como se ha descrito anteriormente, para proporcionar el compuesto del producto.

Los compuestos de la presente invención en los que R^5 y R^6 son diferentes de hidrógeno pueden sintetizarse mediante los esquemas anteriores, utilizando los reactivos de partida de piperidinilo sustituidos correspondientes, que pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 4 tal como sigue:



en el que los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

Típicamente, una N-R⁸-2-R⁵-piperidin-4-ona racémica puede resolverse en sus enantiómeros por HPLC quiral, como por ejemplo en una columna Chiralcel OD® o Chiralcel OJ® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Osaka Japón), seguido de la reducción de la cetona para proporcionar los diaestereómeros *trans* y *cis* del enantiómero de 4-piperidinona seleccionado. Los diaestereómeros pueden resolverse adicionalmente a continuación mediante procedimientos de elaboración bien conocidos según se desee, y como se precia bien en la técnica. Las reacciones análogas pueden ejecutarse usando los reactivos de partida de N-R⁸-3-R⁵-sustituida-piperidin-4-ona para producir productos intermedios de N-R⁸-3-R⁵-piperidin-4-ol.

Varios procedimientos para la reducción de la cetona a un grupo hidroxilo son bien conocidos en la técnica y el químico experto apreciará las ventajas y la limitación de los varios procedimientos con respecto a la selección de R² o el N-grupo protector deseado. Las reacciones de reducción típicas incluyen el tratamiento con borohidruro de sodio, H₂ con un catalizador de Pd/C, o con hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como etanol absoluto, tetrahidrofurano, y similar, reducirán la cetona para dar isómeros de *trans*- y *cis*-hidroxilo.

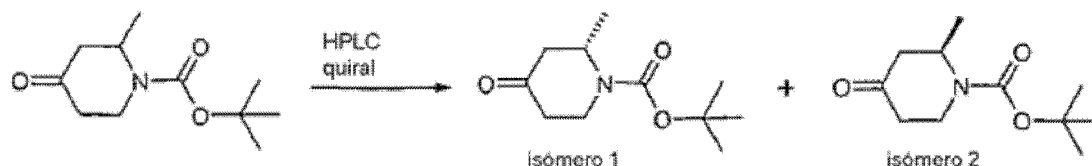
Como alternativa, puede obtenerse un grado de estereoselectividad en la reacción de reducción por tratamiento con agentes reductores quiralmente selectivos, tal como hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio, tri-*sec*-butilborohidruro de litio (por ejemplo, L-Selectride™, Sigma Chemical Corp.), hidruro de diisobutilaluminio, y similares. Los productos enriquecidos en estereoisómeros pueden purificarse adicionalmente a continuación mediante otros procedimientos conocidos.

Varios procedimientos pueden usarse para resolver productos intermedios estereoquímicamente enriquecidos/puros, incluyendo la separación cromatográfica en medios de separación quiral y cristalización estereoselectiva.

Los compuestos en los que R⁶ es diferente de hidrógeno pueden fabricarse a partir del producto intermedio de piperidin-4-ol adecuadamente sustituido en una forma análoga, como por ejemplo la reducción de 2,2,(R²/N-protégida)- o 2,3,(R²/N-protégida)-trisustituida-piperidin-4-ona a los productos intermedios de 4-hidroxipiperidina racémica correspondientes.

Los siguientes ejemplos y preparaciones se proporcionan para dilucidar mejor la práctica de la presente invención y no deberían interpretarse en modo alguno con el fin de limitar el alcance de la misma. Obsérvese que, cuando se usa la nomenclatura "isómero 1" e "isómero 2", la estereoquímica absoluta no se conoce. En estas situaciones, la estereoquímica que se muestra en la estructura es para indicar de forma precisa la resolución de una configuración *cis* o una configuración *trans*, pero no la estereoquímica absoluta "R" o "S" precisa de los centros quirales para ese isómero resuelto; las configuraciones absolutas pueden ser las opuestas de la que se muestra. Por lo tanto, un isómero resuelto se designa arbitrariamente "isómero 1", dejando que el isómero opuesto se designe como "isómero 2". En los casos en los que se conoce la estereoquímica absoluta, se usa la nomenclatura R/S adecuada.

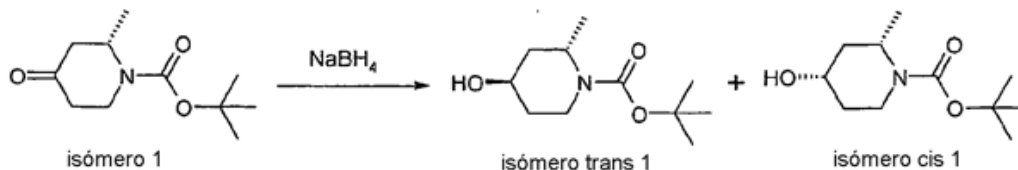
Preparación 1. Isómeros 1 y 2 del éster *tert*-butilico del ácido 2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico



(la estereoconfiguración absoluta se representa de forma arbitraria)

Resolver el éster *tert*-butilico del ácido 2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico racémico (15,0 g) usando una columna chiralpak AD™ (4,6 x 250 nm), eluyendo con etanol absoluto a un caudal de 1,0 ml/minuto (UV = 220 nm) para obtener el isómero 1 (5,28 g, 35 %) y el isómero 2 (5,01 g, 33 %). ¹RMN (CDCl₃): 4,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (d, 3H); idéntico para ambos isómeros.

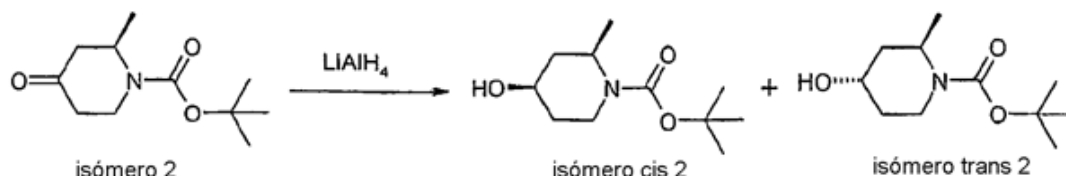
Preparación 2. Isómero *trans* 1 e isómero *cis* 1 del éster *tert*-butilico del ácido 4-hidroxilo-2-metil-piperidina-1-carboxílico



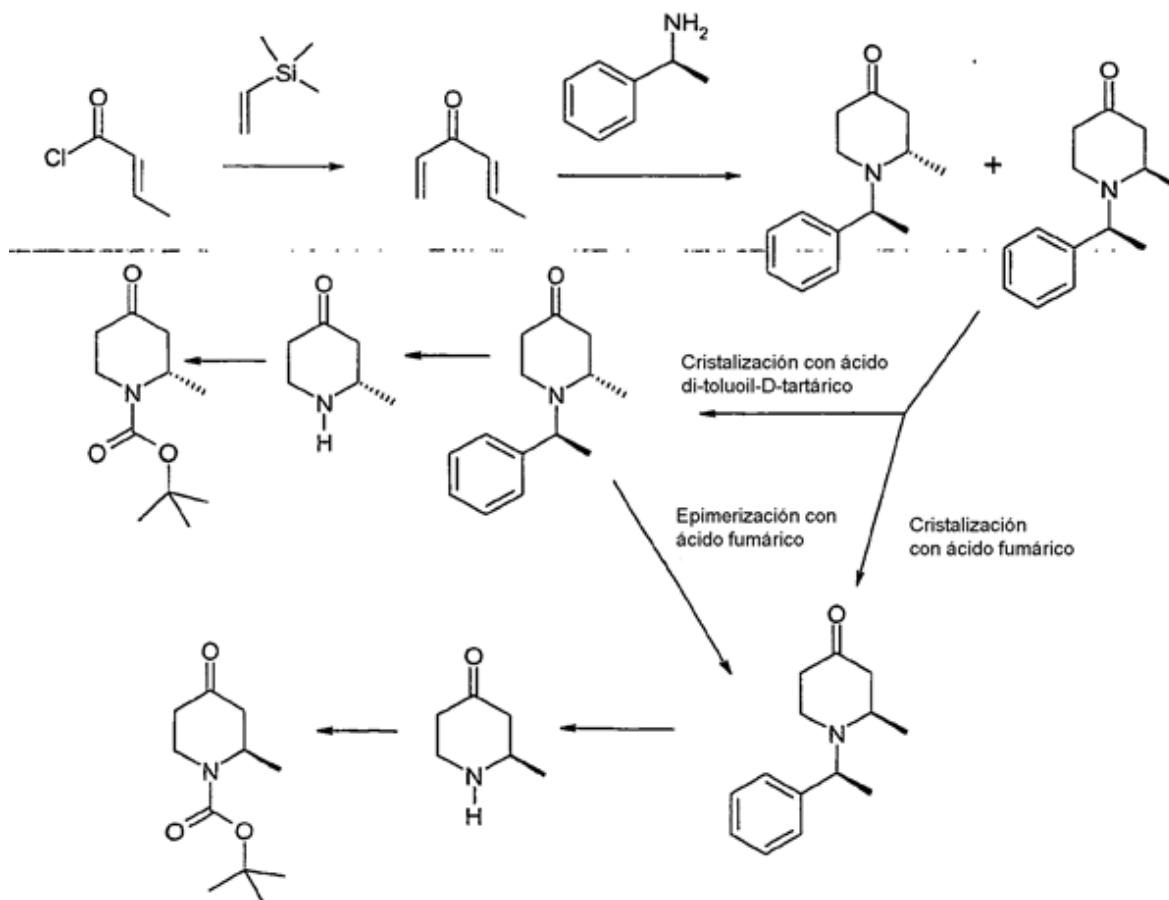
Combinar el isómero 1 del éster *tert*-butilico del ácido 2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (10,0 g, 46,89 mmol), etanol absoluto (200 ml) y borohidruro de sodio (2,66 g, 70,33 mmol) con agitación. Después de 2 h, concentrar la mezcla de reacción y a continuación repartir el residuo entre agua (100 ml) y 1:1 de hexano: acetato de

etilo (100 ml). Separar la capa acuosa y lavar con 1:1 de hexano: acetato de etilo (4 x 100 ml), combinar las capas orgánicas, lavar con una disolución de NaCl acuoso, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano: acetato de etilo 7:3 para obtener el isómero resuelto *trans* 1 (3,03 g, 30 %) y el isómero *cis* 1 (5,2 g, 52 %). Isómero *trans* 1: RMN de ^1H (CDCl_3): 4,5 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,1 (d, 3H). Isómero *cis* 1: RMN de ^1H (CDCl_3): 4,25 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

Preparación 3. Isómero *trans* 2 e isómero *cis* 2 del éster terc-butilico del ácido 4-hidroxi-2-metil-piperidina-1-carboxílico



Combinar el isómero 2 del éster terc-butilico del ácido 2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (5,01 g, 23,49 mmol) y etanol (100 ml). Añadir hidruro de litio y aluminio (0,89 g, 23,49 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 2 h, interrumpir la reacción con una disolución de tartrato de potasio y sodio saturada (50 ml), extraer con acetato de etilo (2 x 50 ml), lavar las capas orgánicas combinadas con una disolución de NaCl acuoso, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 7:3 para obtener el isómero *trans* 2 (1,04 g, 20 %) y el isómero *cis* 2 (1,24 g, 25 %). Isómero *trans* 2: RMN de ^1H (CDCl_3): 4,5 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,1 (d, 3H). Isómero *cis* 2: RMN de ^1H (CDCl_3): 4,25 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).



Preparación 4A. Mezcla diastereomérica de N-(1-(S)-feniletil)-2-metilpiperidin-4-ona

Disolver cloruro de aluminio (2.360 g, 17,7 moles, 1,02 equiv.) en dicloruro de metileno frío (11,1 l) a -35°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadir una solución de cloruro de 2-*trans*-crotonilo (90 % puro, 2.000 g, 17,2 mol) en dicloruro de metileno (4,3 l), manteniendo la temperatura entre -35°C y -30°C . Agitar la mezcla de reacción durante

15 minutos. Añadir una solución de viniltrimetilsilano (1.780 g, 17,76 moles, 1,03 equiv.) en dicloruro de metileno (4,3 l) a lo largo de 45 minutos, manteniendo la temperatura a entre -35°C y -30°C . Agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a -30°C y enfriar a continuación a menos de -50°C para facilitar la etapa de hidrólisis. Añadir la mezcla de reacción fría a una disolución fría de carbonato potásico (12 kg) en agua (33,3 l) a -12°C . Calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y agitar vigorosamente durante 15 minutos. Separar las capas y extraer la capa de agua tres veces con *tert*-butil metil éter (10 l, 5 l, 11 l). Agrupar las capas orgánicas y lavar con agua (8 l). Secar la capa orgánica sobre MgSO_4 (350 g), filtrar y concentrar para producir el producto intermedio de divinilcetona (1.860 g, 112,5 %) como un residuo de color marrón.

Disolver S-(–)- α -metilbencilamina (1.870 g, 15,56 moles, 0,91 equiv.) en acetonitrilo (12 l) y añadir a una solución de NaHCO_3 acuoso (6 l, 1.100 g, 13,09 moles, 0,76 equiv.). Enfriar la suspensión de color blanco resultante hasta 16°C . Añadir lentamente una solución de la divinilcetona en bruto (1,645 kg, 17,11 moles) en acetonitrilo (6 l) a lo largo de 40 minutos. Agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a reflujo. Evaporar el acetonitrilo, añadir ciclohexano (26 l) al residuo resultante y agitar durante 20 minutos. Separar las capas y lavar la capa orgánica sucesivamente con agua (3 l), ácido acético acuoso al 10 % (2,2 l) y agua (3 l). Secar la capa orgánica sobre MgSO_4 (500 g) y filtrar. Purificar adicionalmente mediante filtración con tapón a través de gel de sílice (1.000 g), lavando con ciclohexano (3 l). Concentrar el filtrado de ciclohexano al vacío, para producir el producto intermedio del título (habitualmente 55:45) (2.290 g, 10,53 moles, 61 %) como un aceite de color amarillo/rojo.

Preparación 4B. N-(1-(S)-feniletil)-2(S)-metilpiperidin-4-ona

Disolver ácido di-p-toluoil-D-tartárico (1.176 g, 8,23 mol) en acetona (5 l). Añadir lentamente una solución de N-(1-(S)-feniletil)-2-(R/S)-metilpiperidin-4-ona (96 %, 1.863 g, 8,23 mol) en acetona (5 l), manteniendo la temperatura entre 18°C y 22°C . Calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Enfriar la suspensión agitada hasta 20°C durante 2,5 horas. Separar por filtración el sólido, lavar con acetona (5 l) y secar a 50°C al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato (3,7 kg, 74,5 %, relación (S, 2S)/(S, 2R) = 95/5).

Combinar los filtrados, concentrar a 4,7 kg y someter a reflujo durante 1,5 h. Enfriar la mezcla hasta 20°C y agitar durante una noche a 20°C . Separar por filtración el sólido, lavar con acetona (3 l) y secar a 50°C al vacío, para producir el compuesto del título adicional como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato (460 g, 9,3 %, relación (S, 2S)/(S, 2R) = 95/5) (Recuperación global 78,8 %).

Suspender el di-p-toluoil-D-tartrato de N-(S)-1-feniletil-2(S)-metil-4-piperidinona (1.200 g, 1,99 mol) en una mezcla de metil-*tert*-butiléter (3 l) y agua (2,25 l) y enfriar hasta 13°C . Añadir una solución de NaOH (175 g, 4,38 moles, 2,2 equiv.) en agua (1.050 ml) gota a gota a la suspensión. Agitar la solución 5 min y a continuación separar la capa acuosa. Lavar la capa orgánica con agua (1,5 l) seguido de ácido acético acuoso (9 %, 250 ml). Secar la capa orgánica sobre MgSO_4 (120 g), filtrar y concentrar al vacío para proporcionar el compuesto del título como la base libre (339 g, 77 %).

Preparación 4C. N-(1-(S)-feniletil)-2(R)-metilpiperidin-4-ona

La N-(1-(S)-feniletil)-2(S)-metilpiperidin-4-ona se epimeriza para dar N-(1-(S)-feniletil)-2(R)-metilpiperidin-4-ona mediante resolución inducida dirigida por cristalización de los diastereómeros tal como sigue:

Añadir una solución de 1-(1-(S)-feniletil)-2(S)-metilpiperidin-4-ona (900 g, 4,14 mol) en acetona (1 l) a una suspensión de ácido fumárico (432 g, 3,72 mol) en acetona (6,2 l) a 22°C . Calentar la mezcla de reacción a 46°C para transformar gradualmente la mezcla en una suspensión. Separar por destilación parte del disolvente (3,6 l) y agitar hasta que la relación diastereoisomérica (S, 2R)/(S, 2S) es 66/34 mediante PMR. La suspensión se agita a continuación durante 16 h a 20°C , tiempo durante el cual la relación (S, 2R)/(S, 2S) aumenta adicionalmente a 74/26. Enfriar la mezcla hasta 5°C y agitar durante 2 h. Separar por filtración el sólido, lavar con acetona fría (1 l, 5°C) y secar al vacío para obtener el compuesto del título (910 g, 66 % de rendimiento, relación diastereoisomérica 91/9, relación diastereoisomérica 44/56 en las aguas madre).

Preparación 4D. Clorhidrato de 2-S-metil-4-piperidinona

Disolver N-(S)-1-feniletil-2-S-metil-4-piperidinona (280 g, 1,2885 mol) en ácido acético (1.400 ml) bajo nitrógeno en un matraz de hidrogenación. Añadir Pd/C al 10 % (14 g), colocar la mezcla de reacción en un aparato de Parr e hidrogenar bajo H_2 (50 psi, 345 kPa) durante 3 h. Separar por filtración el catalizador y lavar con ácido acético (100 ml). Concentrar los filtrados al vacío para producir la sal de acetato del título como un residuo de color marrón (329,5 g, 150 %).

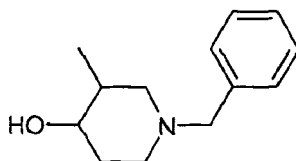
Disolver acetato de 2-metil-4-piperidinona (329,5 g, contenido en base libre estimado 1,2855 moles) en isopropanol (1 l). Añadir HCl 12 N (disolución acuosa, 110 ml) y concentrar la mezcla resultante al vacío. Disolver el residuo en una mezcla de tolueno (2 l) e isopropanol (2 l) y concentrar de nuevo para obtener la sal de clorhidrato como un sólido muy higroscópico (204,5 g, 106 %).

Preparación 4E. N-terc-butiloxycarbonil-2-S-metil-4-piperidinona

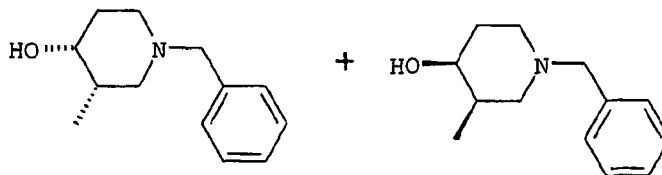
Disolver clorhidrato de 2-metil-4-piperidinona (200 g, contenido en base libre estimado 1,2855 moles) en agua (500 ml). Añadir la solución a una mezcla de dicloruro de metileno (1 l) y NaHCO₃ acuoso (180 g en 1,2 l agua) a temperatura ambiente. Añadir una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (280 g, 1,28 mol) en dicloruro de metileno (500 ml) y agitar la mezcla de reacción durante una noche a 20 °C. Separar la capa de agua y extraer dos veces con dicloruro de metileno (500 ml). Combinar las capas orgánicas, lavar con agua (500 ml), secar sobre MgSO₄ (60 g), filtrar y concentrar al vacío (276,5 g como un aceite de color rojo). Disolver el aceite en ciclohexano (1 l) y filtrar con tapón a través de gel de sílice (300 g). Eluir el gel de sílice con ciclohexano (2 l) y ciclohexano/acetato de etilo al 50/50 (1 l). Concentrar los filtrados al vacío para obtener el compuesto del título como un residuo de color amarillo (261 g, 95%).

Como alternativa, se prepara N-terc-butiloxycarbonil-2-S-metil-4-piperidinona en una síntesis en un solo recipiente a partir de N-(S)-1-feniletil-2-S-metil-4-piperidinona tal como sigue: disolver N-(S)-1-feniletil-2-S-metil-4-piperidinona (200 g, 0,9208 mol) en THF (200 ml). Añadir una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (214,7 g, 0,9838 mol) en THF (200 ml). Colocar la mezcla de reacción bajo un flujo de nitrógeno y añadir Pd/C (10 % de contenido, catalizador seco, 10 g). Presurizar el reactor tres veces con N₂, seguido de tres veces con H₂. Calentar la mezcla de reacción hasta 50 °C e hidrogenar durante una noche con agitación (3 bar H₂, ≈ 43,5 psi, ≈ 300 kPa, 300 rpm). Determinar el final de la reacción mediante análisis por TLC (placa de sílice, ciclohexano/etilacetato 50/50, desaparición completa del producto de partida). Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y purgar el reactor presurizando tres veces con N₂. Separar por filtración el catalizador usando una capa de Celite y lavar con THF (200 ml). Eliminar el disolvente por evaporación (40 °C, al vacío) para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (183,5 g, 93 %).

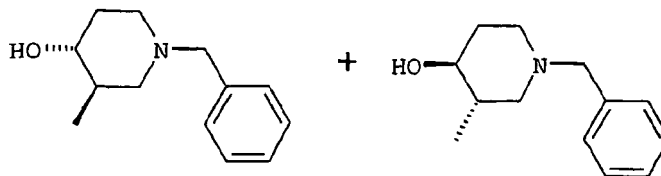
Disolver el producto en bruto en n-hexano (200 ml) y agitar durante una noche a 20 °C. Separar por filtración el sólido, lavar con n-hexano (50 ml) y secar al vacío a 20 °C para obtener el compuesto del título (78 g, 39 %). Concentrar las aguas madre al vacío para dar un residuo de 140 g. Enfriar la solución y agitar durante una noche a 20 °C. Enfriar la suspensión resultante hasta 5 °C y agitar durante 15 minutos. Separar por filtración el sólido, lavar con n-hexano (20 ml) y secar al vacío a 20 °C para obtener el compuesto del título adicional (30,6 g, 15 %).

Preparación 5. 1-bencil-3-metil-piperidin-4-ol (la totalidad de los 4 isómeros)

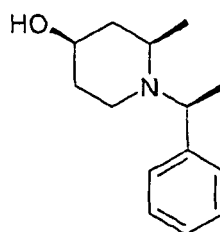
Suspender hidruro de litio y aluminio (0,76 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y enfriar hasta 0 °C. Añadir, gota a gota con agitación, 1-bencil-3-metil-piperidin-4-ona (4,06 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de 1 h, interrumpir con una disolución de tartrato de potasio y sodio saturada. Después de 20 min, extraer con acetato de etilo (2 x 100 ml), lavar las capas orgánicas combinadas con una disolución de NaCl acuoso (100 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título (4,15 g, > 100 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 206,1 (M+1).

Preparación 6. 1-bencil-cis-3-metil-piperidin-4-ol

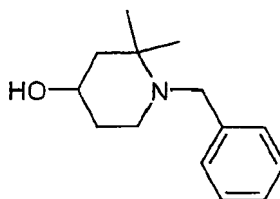
Disolver 1-bencil-3-metil-piperidin-4-ona (5,0 g, 24,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) y enfriar la solución resultante hasta 0 °C. Añadir 1 ml de disolución de tri-sec-butilborohidruro de litio (L-Selectride®) en tetrahidrofurano (29,6 ml, 29,6 mmol) gota a gota durante 30 min. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, interrumpir con agua (50 ml), extraer con acetato de etilo (2 x 100 ml), lavar las capas orgánicas combinadas con una disolución de NaCl acuoso (100 ml), separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH₃ 2 M/ metanol) al 5 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros (3,84 g, 76 %). RMN de ¹H (CDCl₃): 7,25 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 2,4 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 0,95 (d, 3H).

Preparación 7. 1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-ol racémico

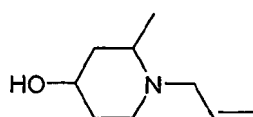
Añadir ácido fosfórico (85 %, 8,17 g) a una suspensión de 1-bencil-3-metil-piperidin-4-ona (14,4 g) en agua (100 ml) y metanol (43 ml) y enfriar la mezcla hasta -10°C . Añadir borohidruro de sodio (5,36 g) en porciones a lo largo de 1 h y calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Basificar la mezcla de reacción con 20 ml de NaOH 5 N y repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice (110 g, disolvente: diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (14,504 g). Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 206$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,31 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Preparación 8. N-(S)-fenetil-2-(R)-metil-piperidin-4-(R)-ol

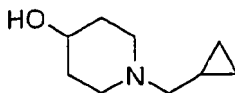
Añadir $\text{LiAlH}(\text{t-butoxi})_3$ (80,73 ml de 1 M en THF, 80,73 mmol) a una solución de N-(S)-fenetil-2-(R)-metilpiperidin-4-ona (14,6 g, 80,73 mmol) en THF (146 ml) a -70°C . Agitar durante 18 h. Añadir NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 15 min. Filtrar la mezcla heterogénea sobre Celite. Añadir MTBE (100 ml) y NH_4Cl saturado (50 ml), separar por extracción la capa orgánica, y lavar la fase acuosa con MTBE (50 ml). Combinar las fracciones orgánicas, secar sobre MgSO_4 , filtrar y concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título (14,6 g, 98 % de rendimiento, 92 % de exceso diastereoisomérico). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7,40–7,20 (m, 5H), 4,30 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,50–3,35 (m, 1H), 3,15–3,00 (m, 1H), 2,30–2,15 (m, 1H), 2,00–1,80 (m, 3H), 1,60–1,40 (m, 5H), 1,38–1,20 (m, 4H).

Preparación 9. 1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-ol

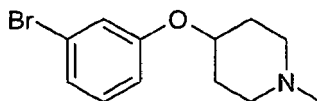
Combinar 1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-ona (1,0 g, 4,6 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) y enfriar hasta 0°C . Añadir hidruro de litio y aluminio (0,175 g, 4,6 mmol) con agitación. Después de 30 min, calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, interrumpir la mezcla de reacción con agua (50 ml). Extraer con acetato de etilo (2 x 75 ml), combinar las capas orgánicas y lavar con una disolución de NaCl acuoso (50 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título (1,0 g, 100 %). Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 220,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,3 (m, 5H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,1 (s, 3H).

Preparación 10. 1-alil-2-metil-piperidin-4-ol

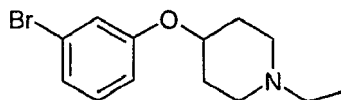
Usando el procedimiento del ejemplo 9, usando 1-alil-2-metil-piperidin-4-ona, preparar el compuesto del título y aislar como la base libre (71 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 5,9 (m, 1H), 5,2 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,2 (m, 3H).

Preparación 11. 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ol

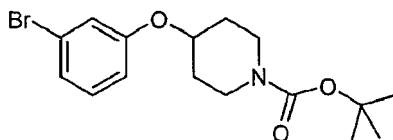
Añadir bromometilciclopropano (2,025 g, 15 mmol) a una solución de 4-hidroxipiperidina (3,035 g, 30 mmol) en THF (10 ml) y agitar la mezcla durante una noche. Diluir la mezcla con acetato de etilo, lavar con una disolución de NaHCO₃ saturado, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice, eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 8 % en CH₂Cl₂) proporciona 1,087 g (47 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 156,2 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 3,60 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,16 (d, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 0,79 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Preparación 12. 4-(3-bromo-fenoxi)-1-metil-piperidina

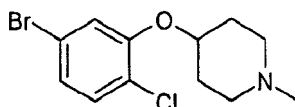
Disolver 1-metil-piperidin-4-ol (10,06 g, 87,34 mmol) en DMF (30 ml) y añadir a una suspensión agitada de hidruro de sodio (5,24 g, 131,01 mmol) en DMF (155 ml). Después de que se haya completado la adición, calentar a 50 °C. Después de 45 min, añadir una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (12,2 ml, 109,18 mmol) en DMF (15 ml) y agitar y calentar a 65 °C. Después de 18 h, enfriar a temperatura ambiente, interrumpir con agua (5 ml), eliminar el DMF a presión reducida, lavar con agua (50 ml) y extraer con acetato de etilo/ hexanos (2/1 mezcla, 2 x 35 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar a vacío reducido y concentrar a sequedad. Purificar por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano/ amoníaco (2,0 M en metanol) 20/1 como eluyente para dar del compuesto del título (15,4 g, 65 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 270,0 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,12 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 – 7,04 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m a, 1H), 2,73 – 2,64 (m a, 2H), 2,37 – 2,28 (m a, 5H), 2,05 – 1,96 (m a, 2H), 1,89 – 1,79 (m a, 2H).

Preparación 13. 4-(3-bromo-fenoxi)-1-etil-piperidina

Usando un procedimiento similar al de la preparación 12, usando 1-etil-piperidin-4-ol (850 mg, 6,58 mmol) da el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (797 mg, 43 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 284,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,12 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 – 7,04 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 2,1 Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,36 – 4,29 (m a, 1H), 2,79 – 2,71 (m a, 2H), 2,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 – 2,30 (m a, 2H), 2,09 – 1,99 (m a, 2H), 1,89 – 1,80 (m a, 2H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación 14. Éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico

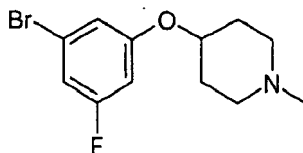
Usando un procedimiento similar al de la preparación 12, usando éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-piperidina-1-carboxílico (10 g, 49,7 mmol) da el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (15,3 g, 87 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 356,0 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,13 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,09 – 7,05 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 1,1 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,44 (septuplete, J = 3,6 Hz, 1H), 3,67 (ddd, J = 3,9 Hz, 7,7 Hz, 13,5 Hz, 2H), 3,34 (ddd, J = 3,9 Hz, 7,7 Hz, 13,5 Hz, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Preparación 15. 4-(5-bromo-2-cloro-fenoxi)-1-metil-piperidina

Usando un procedimiento similar al de la preparación 12, usando 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (2,0 g, 9,55 mmol) da el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,01 g, 83 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 304,0 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz,

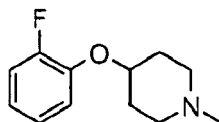
1H), 7,02 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m a, 1H), 2,74 – 2,63 (m a, 2H), 2,45 – 2,36 (m a, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,06 – 1,98 (m a, 2H), 1,96 – 1,88 (m a, 2H).

Preparación 16. 4-(3-bromo-5-fluoro-fenoxi)-1-metil-piperidina



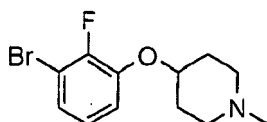
- 5 Combinar 1-metil-piperidin-4-ol (5,97 g, 51,81 mmol) y N,N-dimetilformamida (100 ml) y tratar, en porciones, la solución resultante con hidruro de sodio al 95 % (1,31 g, 51,81 mmol) y agitar. Después de 1 h, añadir 1-bromo-3,5-difluorobenceno (10,0 g, 51,81 mmol), agitar y calentar hasta 80 °C. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente, repartir entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), separar y lavar la capa de agua con acetato de etilo (100 ml). Combinar las capas de acetato de etilo y lavar con agua (5 x 75 ml). Lavar la capa orgánica con una disolución de NaCl acuoso (75 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta dar un aceite. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH₃ 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título (10,61 g, 71 %). Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 288$ (M+1-1), 290 (M+1+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 6,85 (s, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).

15 Preparación 17. 4-(2-fluoro-fenoxi)-1-metil-piperidina



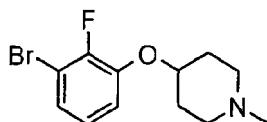
- Disolver 1-metil-piperidin-4-ol (4,61 g) en DMF (25 ml) y añadir lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (95 %) (1,11 g) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente. Calentar la mezcla en un baño de aceite a 65 °C. Después de 30 min, añadir 1,2-difluorobenceno (4,56 g) y agitar a 65 °C. Después de 2 h, repartir entre agua y éter, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar hasta dar un aceite de color amarillo (5,88 g, 70 % de rendimiento). Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 210$ (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,05 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Preparación 18. 4-(3-bromo-2-fluoro-fenoxi)-1-metil-piperidina



- 25 Añadir n-butil-litio (1,6 M en hexano, 7,4 ml) a una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (1,67 g) en THF (30 ml) a -78 °C y agitar. Después de 15 min, añadir gota a gota una solución de 4-(2-fluoro-fenoxi)-1-metil-piperidina (preparación 17, 1,65 g) en THF (20 ml) y agitar. Después de 1 h, añadir gota a gota 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (2,57 g) en THF (15 ml) y agitar. Después de 30 min a -78 °C y 1 h a temperatura ambiente, repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice (110 g, disolvente: diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (1,25 g). Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 288$ (M+1), 290 (M+2+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,12 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

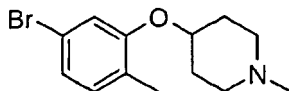
Preparación 19. 4-(3-bromo-2-fluoro-fenoxi)-1-metil-piperidina



- 35 Añadir lentamente una solución de 1-metil-piperidin-4-ol (2,98 g) en DMF (20 ml) en una suspensión de hidruro de sodio (95 %) (0,72 g) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente. Calentar la mezcla en un baño de aceite a 65 °C. Después de 30 min, añadir 1-bromo-2,3-difluorobenceno (5,0 g) y agitar a 65 °C. Después de 2 h, repartir la mezcla de reacción entre agua y éter, secar sobre sulfato de sodio anhidro, y evaporar hasta dar un aceite de color amarillo. Separar sobre una columna de gel de sílice (110 g, disolvente: éter, éter-NH₃ 2 M en metanol 19:1, 9:1) para obtener 4-(2-bromo-6-fluoro-fenoxi)-1-metil-piperidina (4,06 g, 54 % de rendimiento) y el compuesto del título (1,60 g, 21 % de rendimiento). Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 288$ (M+1), 290 (M+2+1); RMN

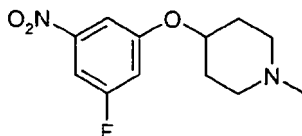
de ^1H (CDCl_3): 7,12 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Preparación 20. 4-(5-bromo-2-metil-fenoxi)-1-metil-piperidina



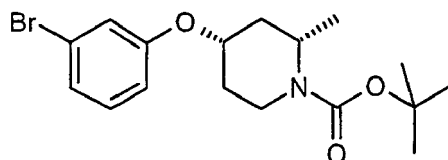
- 5 Añadir hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 880 mg, 22 mmol) a una solución de 4-hidroxilo-1-metil-piperidina (2,304 g, 20 mmol) en DMF (12 ml), agitar. Después de 30 min, añadir 4-bromo-2-fluorotolueno (4,159 g, 22 mmol) y calentar a 70 °C. Después de 21 h, interrumpir la reacción con una disolución de NaHCO_3 saturado, extraer con éter tres veces, combinar las capas orgánicas, lavar con una disolución de NaCl saturado, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con NH_3 2 M-
- 10 metanol al 6 % en CH_2Cl_2) proporciona del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo (3,90 g, 69 %). Espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 284,0$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,01 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Preparación 21. 4-(3-fluoro-5-nitro-fenoxi)-1-metil-piperidina



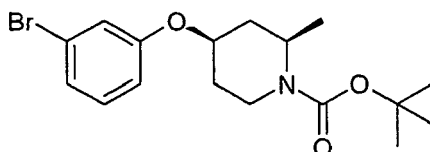
- 15 Disolver 1-metil-piperidin-4-ol (3,62 g, 31,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y añadir hidruro de sodio al 95 % (0,83 g, 33,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de 40 min, añadir 1,3-difluoro-5-nitro-benceno (5,0 g, 31,43 mmol), agitar y calentar a 65 °C. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente y verter lentamente en agua (100 ml). Extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 x 150 ml), lavar las capas orgánicas combinadas con una disolución de NaCl acuoso (100 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH_3 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título (2,76 g, 35 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H).
- 20

Preparación 22. Isómero 1 del éster terc-butílico del ácido del 4-(3-bromo-fenoxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



- 25 Disolver el isómero 1 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 2, 2,53 g, 11,75 mmol) en 1-metil-2-pirolidinona (50 ml) y tratar con hidruro de sodio al 95 % (0,33 g, 12,93 mmol), agitar y calentar a 70 °C. Después de 1 h, añadir 1-bromo-3-fluoro-benceno (1,44 ml, 12,93 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de 16 h, enfriar a temperatura ambiente e interrumpir con agua (100 ml). Extraer con 4:1 de hexano: acetato de etilo (2 x 100 ml). Combinar las capas orgánicas y lavar con una disolución de NaCl acuoso (75 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de hexanos: acetato de etilo para obtener el compuesto del título (2,47 g, 57 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,8 (dd, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).
- 30

- 35 Preparación 23. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido del 4-(3-bromo-fenoxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



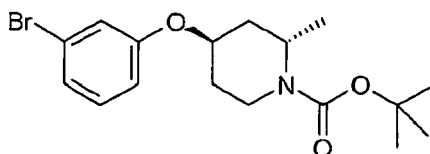
- 40 Combinar el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 3, 0,986 g) en DMF (10 ml) y añadir a una suspensión de hidruro de sodio (95 %, 0,127 g) en DMF (10 ml) y calentar en un baño de aceite a 65 °C. Después de 30 min, añadir 1-bromo-3-fluoro-benceno (0,96 g) y calentar a 65 °C. Después de 18 h, repartir entre acetato de etilo-hexano (1:4) y NaCl acuoso saturado, secar sobre

sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice de 35 g, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:9) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,759 g). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,13 (dd, 1H), 7,05 (ddd, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

5 **Preparación 24.** Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido (3-bromo-fenoxi)-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico

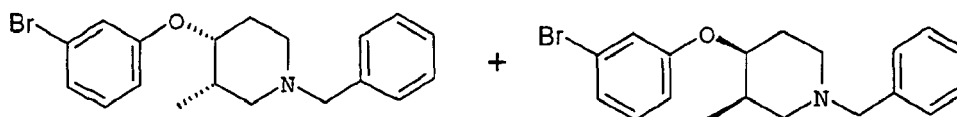
Usando un procedimiento similar al de la preparación 23, usando el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico, (preparación 3) da el compuesto del título. Espectro de masas (electronebulización) m/z 272 y 270 (M-BOC); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,11 (dd, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Preparación 25. Isómero 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenoxi)-*trans* 2-metil-piperidina-1-carboxílico



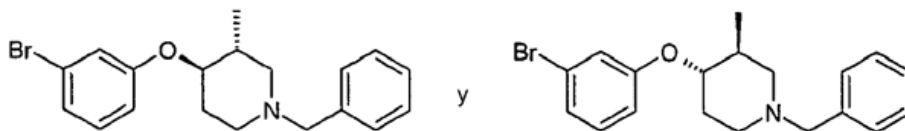
Disolver el isómero 1 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 2, 3,03 g, 14,07 mmol) en 1-metil-2-pirolidinona (50 ml), tratar con hidruro de sodio al 95 % (0,33 g, 12,93 mmol), agitar y calentar a 70 °C. Después de 1 h, añadir 1-bromo-3-fluoro-benceno (1,73 ml, 15,5 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de 16 h, enfriar a temperatura ambiente e interrumpir con agua (100 ml). Extraer con 4:1 de hexano: acetato de etilo (2 x 100 ml), combinar las capas orgánicas y lavar con una disolución de NaCl acuoso (75 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de hexanos: acetato de etilo para obtener el compuesto del título (2,42 g, 46 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,1 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,2 (d, 3H).

Preparación 26. 1-bencil-4-(3-bromo-fenoxi)-*cis*-3-metil-piperidina

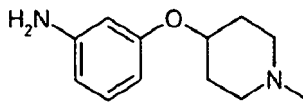


Disolver 1-bencil-*cis*-3-metil-piperidina-4-ol (preparación 6, 3,84 g, 18,73 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (100 ml), tratar con hidruro de sodio al 60 % (1,05 g, 26,22 mmol), calentar y agitar a 80 °C. Después de 1 h, añadir 1-bromo-3-fluorobenceno (2,51 ml, 22,45 mmol), agitar y calentar a 110 °C. Después de 16 h, enfriar a temperatura ambiente. Repartir entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), lavar la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml), combinar las capas orgánicas, lavar con agua (5 x 100 ml) y una disolución de NaCl acuoso (100 ml). Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH_3 2 M/ metanol) al 2 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros (1,69 g, 24 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,3 (m, 5H), 7,1 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,5 (d, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).

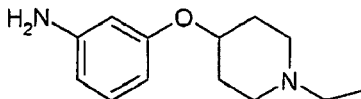
Preparación 27. 1-bencil-4-(3-bromo-fenoxi)-3-*trans*-metil-piperidina racémica



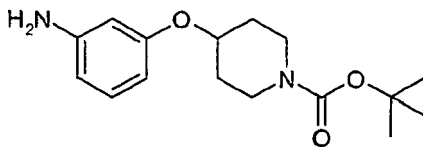
Añadir hidruro de sodio (95 %, 0,35 g) a una solución de 1-bencil-3-*trans*-metil-piperidina-4-ol (preparación 7, 2,37 g) en 1-metil-2-pirolidinona (50 ml) y calentar en un baño de aceite a 65 °C. Después de 30 min, añadir 1-bromo-3-fluoro-benceno (2,22 g) y calentar a 100 °C. Después de 4 h, repartir entre acetato de etilo-hexano (1:4) y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice de 110 g, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1: 9) para dar el compuesto del título (2,515, g). Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 360$ (M+1), 362 (M+2+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,32 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Preparación 28. 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

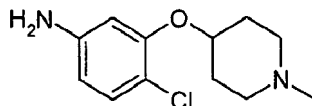
- Combinar, bajo nitrógeno, 4-(3-bromo-fenoxi)-1-metil-piperidina (preparación 12, 5 g, 18,5 mmol), (±)-BINAP (576 mg, 0,925 mmol), Pd₂(dba)₃ (424 mg, 0,463 mmol), benzhidrilideneamina (3,73 ml, 22,2 mmol), terc-butoxido de sodio (2,49 g, 25,9 mmol) y tolueno (37 ml), agitar y calentar a 80 °C. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo/ hexanos (2/1 mezcla, 40 ml), lavar con agua (2 x 60 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar a vacío reducido y concentrar a sequedad para dar 6,8 g. Disolver el residuo en THF (60 ml) y agitar. Añadir ácido clorhídrico (ac. 1 N, 60 ml) y agitar durante 30 min. Diluir con acetato de etilo (25 ml) y lavar con agua (2 x 60 ml). Separar la capa acuosa y basificar ésta con hidróxido de sodio (ac. 2 N, para obtener pH 9, 20 ml). Extraer la capa acuosa con diclorometano (3 x 100 ml). Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar a vacío reducido y concentrar a sequedad. Cargar en columnas de SCX (divididas en tres columnas de SCX de 10 g) y eluir con amoníaco (2,0 M en metanol) para dar del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,52 g, 66 %, 2 etapas). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 207,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,03 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,34 – 6,24 (m, 3H), 4,30 – 4,22 (m a, 1H), 3,63 (s a, 2H), 2,73 – 2,65 (m a, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 – 2,23 (m a, 2H), 2,03 – 1,95 (m a, 2H), 1,87 – 1,79 (m a, 2H).

Preparación 29. 3-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

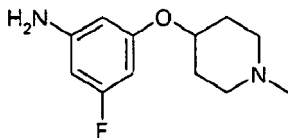
- Usando un procedimiento similar al de la preparación 28, usando 4-(3-bromo-fenoxi)-1-etil-piperidina (preparación 13, 792 mg, 2,78 mmol) da el compuesto del título (425 mg, 69 %, 2 etapas): Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 221,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 2,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,25 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,34 – 4,25 (m a, 1H), 3,63 (s a, 2H), 2,81 – 2,72 (m a, 2H), 2,48 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 – 2,31 (m a, 2H), 2,09 – 2,00 (m a, 2H), 1,90 – 1,80 (m a, 2H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Preparación 30. Éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico

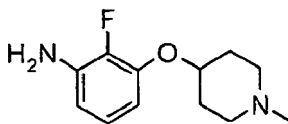
- Usando un procedimiento similar al de la preparación 28, usando éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (preparación 14, 5,01 g, 14,07 mmol) da 6,42 g del correspondiente éster terc-butílico del ácido 4-[3-(benzhidriliden-amino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico. Añadir secuencialmente acetato de sodio (anhidro, 2,77 g, 33,78 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,76 g, 25,33 mmol) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(benzhidriliden-amino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (6,42 g, 14,07 mmol) en metanol (anhidro, 140 ml) y agitar a temperatura ambiente/ de la sala. Después de 1 h, diluir con diclorometano (40 ml) y lavar con hidróxido de sodio (ac. 0,1 N, 60 ml), extraer con diclorometano (2 x 60 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar a vacío reducido y concentrar a sequedad. Purificar por cromatografía ultrarrápida (20–60 % acetato de etilo/ hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,85 g, 93 %, 2 etapas). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 237,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 – 6,26 (m, 3H), 4,41 (septuplete, J = 3,5 Hz, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 2H), 3,32 (ddd, J = 3,9 Hz, 7,7 Hz, 13,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Preparación 31. 4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

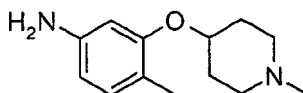
- Usando un procedimiento similar al de la preparación 28, usando 4-(5-bromo-2-cloro-fenoxi)-1-metil-piperidina (preparación 15, 2,01 g, 6,58 mmol) da el compuesto del título (1,41 g, 89 %, 2 etapas): Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 241,2 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,33 – 4,26 (m a, 1H), 3,64 (s a, 2H), 2,73 – 2,64 (m a, 2H), 2,36 – 2,31 (m a, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,01 – 1,86 (m a, 4H).

Preparación 32. 3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

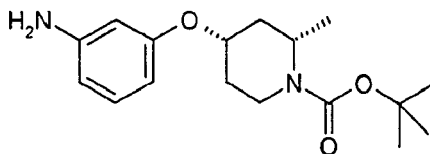
Combinar 4-(3-fluoro-5-nitro-fenoxi)-1-metil-piperidina (preparación 16, 2,75 g, 10,82 mmol), polvo de hierro (2,0 g, 35,69 mmol), metanol (150 ml) y una disolución de ácido clorhídrico acuoso 1 M (3,25 ml, 3,25 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 32 h, enfriar a temperatura ambiente, filtrar a través de Celite y concentrar hasta dar un aceite. Repartir entre acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml), separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH₃ 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno para dar el compuesto del título (1,35 g, 56 %). RMN de ¹H (CDCl₃): 6,0 (m, 3H), 4,2 (m, 1H), 3,7 (s a, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).

Preparación 33. 2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

Calentar una mezcla de 4-(3-bromo-2-fluoro-fenoxi)-1-metil-piperidina (preparación 18 o 19, 1,60 g), benzhidrilideneamina (1,21 g), tris(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (0,11 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,138 g) y t-butoxido de sodio (0,75 g) en tolueno (100 ml) y someter a reflujo. Después de 3 h, enfriar a temperatura ambiente, cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir el producto con NH₃ 2 M en metanol. Evaporar la disolución de NH₃-metanol y purificar en una columna de gel de sílice de 35 g, eluyendo con diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente, para dar benzhidriliden-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amina. Disolver la amina en THF y añadir HCl 1 N. Después de 10 min, basificar con NH₄OH y repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice de 35 g, eluyendo con: diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (1,19 g): espectro de masas (electropulverización) m/z = 225 (M+1); es RMN (CDCl₃): 6,78 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,73 (s a, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

Preparación 34. 4-metil-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

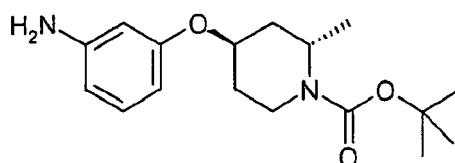
Combinar 4-(5-bromo-2-metil-fenoxi)-1-metil-piperidina (preparación 20, 3,90 g, 13,7 mmol), benzofenona-imina (2,98 g, 16,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (251 mg, 0,27 mmol), BINAP (512 mg, 0,82 mmol), t-butoxido de sodio (1,843 g, 19,18 mmol) y tolueno (40 ml) y calentar a 85 °C. Después de 9 h, interrumpir la reacción con una disolución de NaHCO₃ saturado, extraer con acetato de etilo tres veces, combinar las capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. Disolver el residuo en THF (55 ml) y añadir HCl 5 N (5,5 ml) y agitar. Después de 1 h, diluir la mezcla con HCl 0,1 N, extraer con acetato de etilo/ hexanos (1:2) dos veces, conservar la capa acuosa, ajustar el pH > 11 con NaOH 5 N, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas de dicloruro de metileno, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 6,5 % en dicloruro de metileno para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,80 g, 93 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 221,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 6,79 (d, 1H), 6,09 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,41 (s, a, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,93-1,68 (m, 4H).

Preparación 35. Isómero 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico

Combinar el isómero 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenoxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 22, 2,47 g, 6,67 mmol), benzhidrilideneamina (1,45 g, 8,0 mmol), tolueno (100 ml), t-butoxido de sodio (0,9 g, 9,34 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,17 g, 0,27 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de 10 min, añadir tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,12 g, 0,13 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de

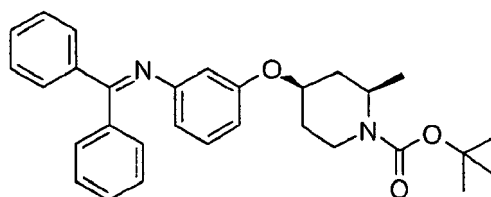
4 h, enfriar a temperatura ambiente y repartir entre agua (200 ml) y 4:1 de hexano: acetato de etilo (200 ml). Separar la capa orgánica, lavar con agua (100 ml) y una disolución de NaCl acuoso (100 ml). Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta dar un aceite. Disolver el residuo en metanol (80 ml) y tratar con acetato de sodio (1,31 g, 16,01 mmol) seguido de cloruro de monohidrógeno de hidroxilamina (0,83 g, 12,0 mmol) con agitación. Después de 1 h, repartir entre 4:1 de hexano: acetato de etilo (200 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M (200 ml). Separar la capa orgánica, lavar con una disolución de NaCl acuoso (100 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de hexanos: acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1,17 g, 59 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,05 (m, 1H), 6,3 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,7 (s a, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

Preparación 36. Isómero *trans* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico



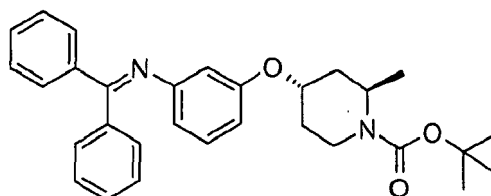
Usando un procedimiento similar al de la preparación 31, usando el isómero *trans* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenoxi)-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 25, se prepara y se aísla el compuesto del título (23 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,1 (m, 1H), 6,3 (m, 2H), 6,2 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,65 (s a, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (d, 3H).

Preparación 37. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(benzhidriliden-amino)-fenoxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



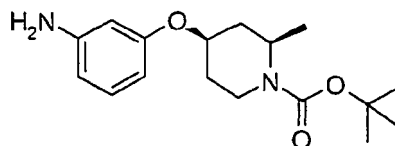
Calentar una mezcla de isómero 2 del éster terc-butílico del ácido del 4-(3-bromo-fenoxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 23, 0,759 g), benzhidrilideneamina (0,446 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (50 mg) y t-butoxido de sodio (0,269 g) en tolueno (20 ml) a 100 °C. Después de 10 min, añadir tris(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (37 mg) y calentar a 100 °C. Después de 2,5 h, repartir entre acetato de etilo-hexano (1:4) y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice de 35 g, eluyendo con diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente, para dar el compuesto del título en bruto (0,74 g). Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 471$ ($M+1$).

Preparación 38. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(benzhidriliden-amino)-fenoxi]-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



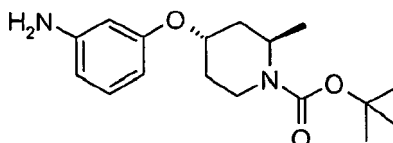
Usando un procedimiento similar al de la preparación 37, usando el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenoxi)-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 20B) da el compuesto del título. Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 471$ ($M+1$).

Preparación 39. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



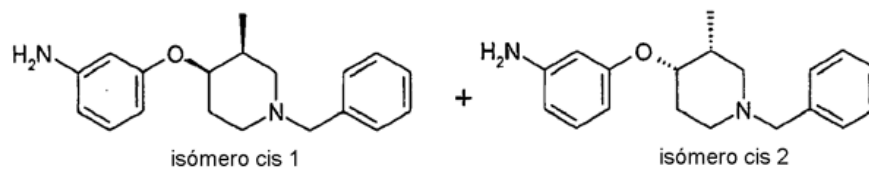
Añadir acetato de sodio (0,309 g) y clorhidrato de hidroxilamina (0,197 g) al isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(benzhidriliden-amino)-fenoxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 37) y agitar a temperatura ambiente. Después de 1 h, repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar. Purificar sobre una columna de gel de sílice (35 g, disolvente: diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (0,290 g). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 251 ($M-57+1$), 207 ($M-BOC+1$); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,04 (t, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,33 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación 40. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



Usando un procedimiento similar al de la preparación 39, usando el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(benzhidriliden-amino)-fenoxi]-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 34B) da el compuesto del título. Espectro de masas (electronebulización) m/z = 307 ($M+1$). RMN de ¹H (CDCl₃): 7,04 (t, 1H), 6,31 (m, 2H), 6,24 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (a, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

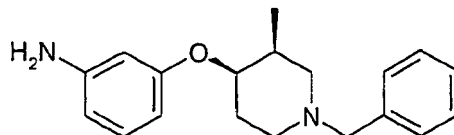
Preparación 41. 3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica



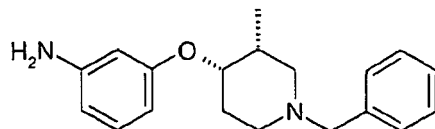
Combinar 1-bencil-4-(3-bromo-fenoxi)-*cis*-3-metil-piperidina (preparación 26, 1,29 g, 3,58 mmol), tolueno seco (50 ml), benzhidrilideneamina (0,84 ml, 5,01 mmol), t-butoxido de sodio (0,55 g, 5,73 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,09 g, 0,14 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de 10 min, añadir tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,066 g, 0,07 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente, repartir entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml), separar y lavar la capa orgánica con una disolución de NaCl acuoso, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar.

Disolver el residuo en tetrahidrofurano (100 ml) y tratar con ácido clorhídrico acuoso 1 M (30 ml). Después de 30 min, basificar con hidróxido de sodio 1 M acuoso (40 ml). Extraer con acetato de etilo (2 x 100 ml), lavar las capas orgánicas combinadas con una disolución de NaCl acuoso (50 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar mediante columna de SCX (10 g) usando un lavado con metanol, eluir con amoníaco 2 M/ metanol y concentrar el eluyente. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH₃ 2 M/ metanol) al 5 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título (0,81 g, 76 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 297,2 ($M+1$); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,3 (m, 5H), 7,0 (t, 1H), 6,3 (m, 1H), 6,2 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,6 (s a, 2H), 3,5 (d, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).

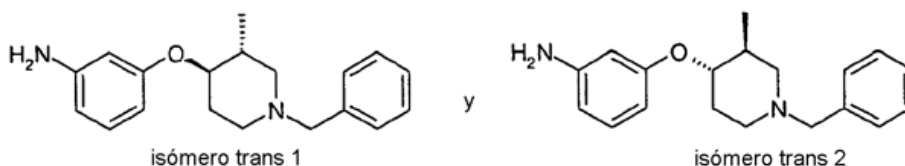
Preparación 42. Isómero *cis* 1 de la 3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina



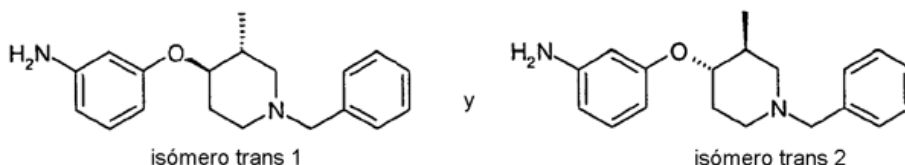
Resolver la *cis* 3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica (preparación 41, 15,65 g) usando una columna de 4,6 x 250 mm Chiralcel OD™ eluyendo con IPA/ heptano al 20/80 con DMEA al 0,2 % a un caudal de 1,0 ml/min para obtener el compuesto del título en EE el 94,1 % (5,98 g, 38 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 297,2 ($M+1$); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,3 (m, 5H), 7,0 (t, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,25 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,6 (s a, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

Preparación 43. Isómero *cis* 2 de la 3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

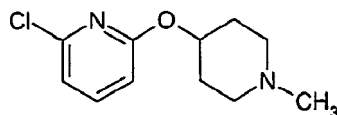
Resolver la *cis* 3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica (preparación 41, 15,65 g) usando una columna de 4,6 x 250 mm Chiralcel OD™ eluyendo con IPA/ heptano al 20/80 con DMEA al 0,2 % a un caudal de 1,0 ml/min para obtener el compuesto del título en EE al 99,2 % (5,72 g, 37 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 297,2 ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,3 (m, 5H), 7,0 (t, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,25 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,6 (s a, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

Preparación 44. 3-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica

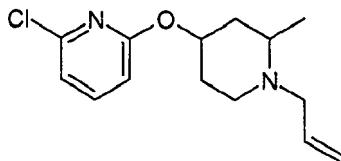
Calentar una mezcla de 1-bencil-3-*trans*-metil-4-(3-bromo-fenoxi)-piperidina (preparación 27, 2,50 g), benzhidrilideneamina (1,509 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,173 g) y t-butoxido de sodio (0,934 g) en tolueno (100 ml) a 100 °C. Después de 10 min, añadir tris(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (127 mg) y calentar a 100 °C. Después de 4 h, añadir ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a la mezcla de benzhidriliden-[3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amina resultante y calentar durante 20 min a 100 °C. Repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado. Basificar la fase acuosa con NaOH 5 N, extraer con diclorometano, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice de 35 g, eluyendo con diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente, para dar el compuesto del título en bruto (1,602 g). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 297 ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,32 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,62 (s a, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Preparación 45. Isómero 1 y 2 de 3-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

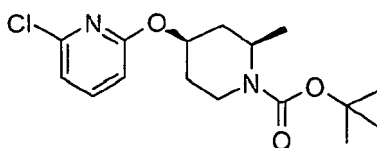
Resolver la 3-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica (preparación 44) usando Chiralpak AD™/100 % de acetonitrilo para dar el isómero 1 (574 mg) y 2 (672 mg).

Preparación 46. 2-cloro-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina

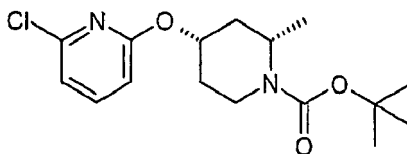
Añadir hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 5,4 g, 135,1 mmol) a DMF (100 ml) y enfriar hasta 0 °C. Añadir 4-hidroxilo-1-metil-piperidina (15,6 g, 135,1 mmol) en DMF (100 ml). Calentar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, añadir, en porciones, 2,6-dicloropiridina (20,0 g, 135,1 mmol) en forma de un sólido. Agitar la reacción y calentar a 120 °C durante 12 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y repartir entre éter dietílico y agua. Extraer 3 veces con éter dietílico, combinar los productos orgánicos y lavar con NaCl acuoso saturado, secar sobre MgSO₄ y concentrar. Someter a cromatografía (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, a continuación NH₃ 2 M-metanol al 5 %/ etilacetato), para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (25,5 g, 83 % de rendimiento). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 227,1 ($M+1$); RMN de ^1H : δ (CDCl_3 , ppm) 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 15,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 2,66 (s a, 2H), 2,28 (s a, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); Análisis calculado para C₁₁H₁₅ClN₂O•0,8 H₂O: Teórico: C, 54,80; H, 6,94; N, 11,62. Encontrado: C, 54,51; H, 6,20; N, 11,60.

Preparación 47. 2-(1-alil-2-metil-piperidin-4-iloxi)-6-cloro-piridina

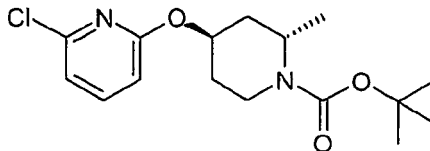
5 Usando un procedimiento similar al de la preparación 46, usando N-alil-2-metil-4-hidroxipiperidina (preparación 10), da el compuesto del título como la base libre (61 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,5 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,2 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,2 (d, 3H).

Preparación 48. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico

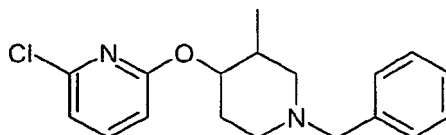
10 Añadir hidruro de sodio (95 %, 0,318 g) a una solución del isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 3, 2,465 g) en DMSO (100 ml) y calentar en un baño de aceite a 65 °C. Después de 30 min, añadir 2,6-dicloropiridina (1,864 g) y calentar a 100 °C. Después de 4 h, repartir entre acetato de etilo-hexano (1:4) y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice de 35 g, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:39) para dar el
15 compuesto del título (3,26 g). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,50 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (d, 3H).

Preparación 49. Isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico

20 Usando un procedimiento similar al de la preparación 48, usando el isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 2), da el compuesto del título (88 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,5 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,4 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (d, 3H).

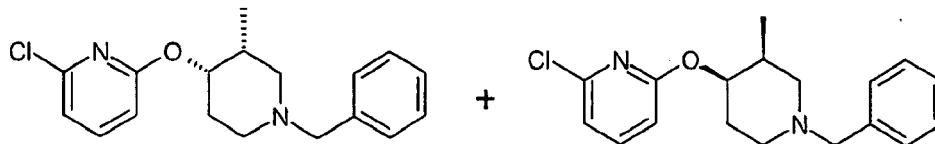
Preparación 50. Isómero *trans* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico

30 Usando un procedimiento similar al de la preparación 48, usando el isómero *trans* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxilo-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 2) da el compuesto del título (41 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,5 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (d, 3H).

Preparación 51. 2-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-6-cloro-piridina (4 isómeros)

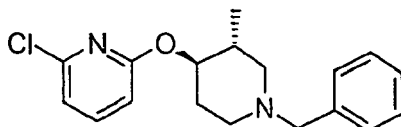
Usando un procedimiento similar al de la preparación 48, usando 1-bencil-4-hidroxilo-3-metil-piperidina racémica (preparación 5) da el compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3): 7,48 (dd, 1H), 7,30 (m, 5H), 6,84 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,63 (c, 1H), 0,92 (d, 3H).

Preparación 52. 6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (isómeros *cis*)



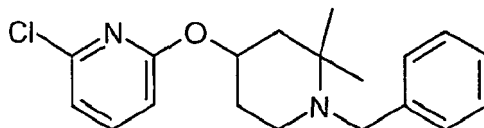
Usando un procedimiento similar al de la preparación 48, usando 1-bencil-*cis*-3-metil-piperidin-4-ol racémico (preparación 6) da los compuestos del título (84 % de rendimiento). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 317,2 ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,48 (dd, 1H), 7,26 (m, 5H), 6,84 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 0,95 (d, 3H).

Preparación 53. 2-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-6-cloropiridina racémica



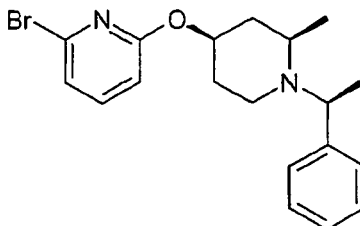
Combinar 1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-ol racémico (preparación 7) 13,356 g y 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) y añadir hidruro de sodio (95 %, 1,81 g) y calentar en un baño de aceite a 100 °C. Después de 30 min, añadir 2,6-dicloropiridina (11,55 g) y calentar a 100 °C. Después de 18 h, repartir entre acetato de etilo-hexano (1:4) y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en dos columnas de gel de sílice eluyendo con: acetato de etilo-hexano (1:9) para dar del compuesto del título (17,25 g). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 317 ($M+1$), 319 ($M+2+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,48 (t, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H). (archivo: mn4-a01246-184)

Preparación 54. 2-(1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-6-cloro-piridina



Combinar 1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-ol (preparación 9) 1,08 g, 4,92 mmol), N,N -dimetilformamida (20 ml) e hidruro de sodio al 95 % (0,12 g, 4,92 mmol) y agitar. Después de 30 min, añadir 2,6-dicloropiridina (0,67 g, 4,52 mmol), agitar y calentar a 120 °C. Después de 18 h, enfriar a temperatura ambiente y repartir entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Separar la capa orgánica y lavar la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Combinar las capas orgánicas, lavar con agua (5 x 100 ml), lavar con una disolución de NaCl acuoso, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de hexano: acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,57 g, 38 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 331,1 ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,5 (dd, 1H), 7,3 (m, 5H), 6,8 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,2 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (s, 3H).

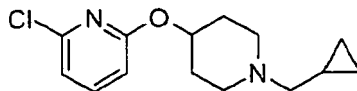
Preparación 55: 2-bromo-6-(1-(*S*)-feniletil-2-*cis*-(*R*)-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina



Añadir N -(*S*)-fenetil-2-(*R*)-metil-piperidin-4-(*R*)-ol (preparación 8, 14,6 g, 66,6 mmol) a una solución de NaH al 60 % (4 g, 99,9 mmol) en NMP (116 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 min, calentar la mezcla de reacción hasta 50 °C durante 2 h o hasta el final de la liberación de H_2 . Añadir rápidamente 2,6-dibromopiridina (16 g, 67,93 mmol) a 50 °C, a continuación calentar la mezcla de reacción a 100 °C durante 2,5 h. Enfriar la mezcla de

reacción a temperatura ambiente y añadir NaCl acuoso (200 ml) y agua (100 ml). Extraer la capa acuosa con MTBE (3 x 200 ml). Combinar las fracciones orgánicas y secar sobre MgSO_4 , filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar adicionalmente el producto en bruto sobre gel de sílice, para obtener el compuesto del título (87 %).

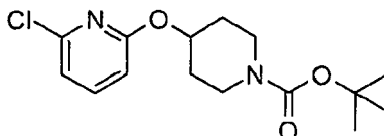
Preparación 56. 2-cloro-6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridina



5

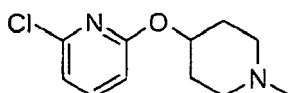
Añadir NaH (dispersión al 60 % en aceite, 130 mg, 3,25 mmol) a una solución de 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ol (preparación 11, 458 mg, 2,95 mmol) en DMF (8 ml) y agitar durante 20 min. A continuación, añadir 2,6-dicloropiridina a la mezcla y calentar a 120 °C durante una noche. Interrumpir la reacción con NaHCO_3 saturado, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas orgánicas, lavar con una disolución de NaCl saturado, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH_3 2 M-metanol al 4 % en dicloruro de metileno proporciona 480 mg (61 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 267,2$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,39 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,19 (d, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

15 Preparación 57. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-piperidina-1-carboxílico



Añadir NaH (dispersión al 60 % en aceite, 420 mg, 10,5 mmol) a una solución de N-*t*-Boc-4-hidroxipiperidina (2,013 g, 10 mmol) en DMSO (20 ml) y agitar durante 20 min. A continuación, añadir 2,6-dicloropiridina (1,479 g, 10 mmol) a la mezcla anterior y calentar a 110 °C durante 12 h. Interrumpir la reacción con NaOH 0,1 N, extraer con éter/ acetato de etilo (4:1) tres veces. Combinar las capas orgánicas, lavar con una disolución de NaCl saturado, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo al 8 % en hexanos proporciona 2,256 g (72 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 335,0$ (M+Na); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,52 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

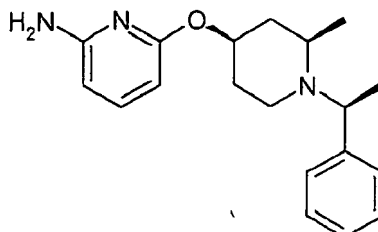
25 Preparación 58. 2-cloro-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina



Usando un procedimiento similar al de la preparación 56, usando 4-hidroxilo-1-metil-piperidina (2,303 g, 20 mmol) y DMSO (40 ml) como disolvente, proporciona 3,484 g (77 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 228,0$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,52 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,33 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

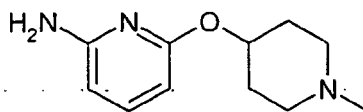
30

Preparación 59: 2-amino-6-(1-(S)-feniletíl-2-*cis*-(R)-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina:

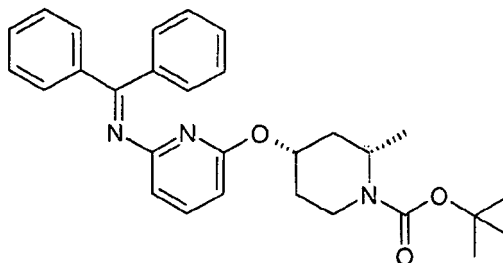


Añadir NH_3 7 M en etilenglicol (58,28 ml, 408 mmol) y óxido de cobre (I) (58,38 mg, 0,408 mmol) a una solución de 2-bromo-6-(1-(S)-feniletíl-2-*cis*-(R)-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina (preparación 55, 15,3 g, 40,8 mmol) en NMP (20 ml) en un autoclave. Sellar el autoclave y calentar la mezcla hasta 85 °C durante 20 h. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y añadir agua (80 ml) y 10 M NaOH (16 ml). Extraer la capa acuosa con ciclohexano (3 x 200 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre MgSO_4 , filtrar y concentrar a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto (13,5 g). Filtrar sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (10 g, 95 % de pureza, 85 % de rendimiento corregido).

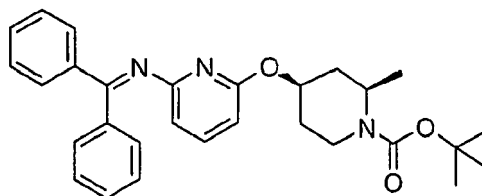
35

Preparación 60. 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina

Combinar 2-cloro-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina (preparación 46, 7,0 g, 31,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,41 g, 1,5 mmol), ($\pm$)-BINAP (1,92 g, 3,0 mmol), terc-butóxido de sodio (4,15 g, 43,0 mmol) y benzofenona-imina (6,9 ml, 37,0 mmol), calentar a 80 °C en 200 ml de tolueno. Después de 18 h, enfriar la reacción a temperatura ambiente, y repartir entre etilacetato y agua. Extraer con acetato de etilo (1X) y dicloruro de metileno (2X), combinar los productos orgánicos y secar sobre MgSO_4 y concentrar. Disolver el residuo en 1:1 de HCl/THF acuoso 1 N (200 ml), agitar a temperatura ambiente. Después de 2 h, ajustar la capa acuosa a pH > 10 con NaOH 5 N. Repartir entre etilacetato y agua, extraer la capa acuosa con acetato de etilo (1X) y dicloruro de metileno tres veces. Combinar los productos orgánicos, secar sobre MgSO_4 , concentrar y purificar adicionalmente por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con NH_3 2 M al 0–20 % en metanol/ etilacetato), para obtener el compuesto del título (6,3 g, 99 % de rendimiento). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 208,1 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,85 \text{ H}_2\text{O}$: Teórico: C, 51,00; H, 7,67; N, 16,22. Encontrado: C, 50,72; H, 7,27; N, 16,22.

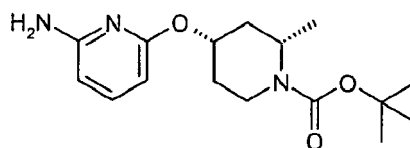
Preparación 61. Isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(benzhidriliden-amino)-piridin-2-iloxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico

Combinar el isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 49, 4,50 g, 13,77 mmol), tolueno (150 ml), benzhidrilideneamina (3,0 g, 16,52 mmol), t-butóxido de sodio (1,85 g, 19,28 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,343 g, 0,55 mmol), agitar y calentar a 100 °C; Después de 10 min, añadir tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,252 g, 0,275 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de 3 h, enfriar a temperatura ambiente. Repartir entre agua (200 ml) y 4:1 de hexano: acetato de etilo (200 ml). Separar la fracción acuosa y lavar de nuevo con 4:1 de hexano: acetato de etilo (200 ml). Secar las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 9:1:0,2 de hexano: acetato de etilo: amoníaco 2 M/ metanol para obtener el compuesto del título (6,08 g, 94 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,8 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,3 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (dd, 2H), 5,1 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (d, 3H).

Preparación 62. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(benzhidriliden-amino)-piridin-2-iloxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico

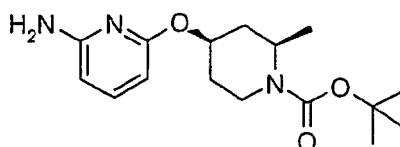
Combinar el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 48, 0,725 g), benzhidrilideneamina (0,482 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (55 mg) y t-butóxido de sodio (0,299 g) en tolueno (20 ml) y calentar a 100 °C. Después de 10 min, añadir tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (41 mg) y calentar a 100 °C. Después de 2,5 h, repartir entre acetato de etilo-hexano (1:4) y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice de 10 g, eluyendo con diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título en bruto (1,19 g). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 472 (M+1).

Preparación 63. Isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico



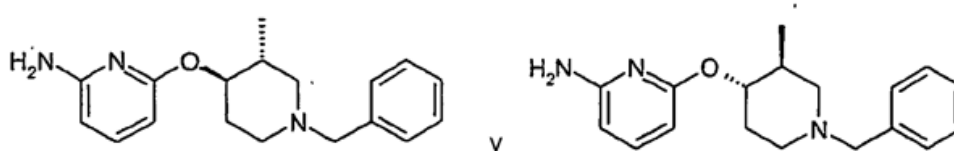
- 5 Combinar el isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(benzhidriliden-amino)-piridin-2-iloxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 61), metanol (150 ml), acetato de sodio (2,54 g, 30,94 mmol) y cloruro de monohidrógeno de hidroxilamina (1,61 g, 23,2 mmol) y agitar. Después de 30 min, repartir entre una disolución de hidróxido de sodio 0,25 M (100 ml) y 1:1 de hexano: acetato de etilo (300 ml). Combinar las capas orgánicas, lavar con una disolución de NaCl acuoso, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 9:1:0,2 de hexano: acetato de etilo: amoníaco 2 M/
- 10 metanol para obtener el compuesto del título (2,81 g, 70 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,3 (dd, 1H), 6,05 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,25 (s a, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

Preparación 64. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



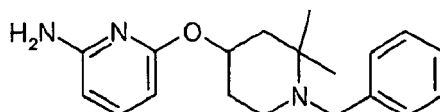
- 15 Combinar éster terc-butílico del ácido 4-[6-(benzhidriliden-amino)-piridin-2-iloxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico isómero 2 (preparación 62, 1,19 g) en metanol (30 ml), añadir acetato de sodio (0,497 g) y clorhidrato de hidroxilamina (0,316 g) y agitar a temperatura ambiente. Después de 1 h, repartir entre diclorometano y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (0,687 g). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,33 (t, 1H), 6,03 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 4,33 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (d, 3H).
- 20

Preparación 65. 6-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina racémica



- 25 Combinar 2-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-6-cloropiridina racémica (preparación 53, 10,32 g), benzhidrilideneamina (7,08 g), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (0,811 g) y t-butoxido de sodio (4,38 g) en tolueno (200 ml) y calentar a 100 °C. Después de 15 min, añadir tris(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (0,596 g) y calentar a 100 °C. Después de 4 h, añadir ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a la benzhidriliden-[6-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-amina resultante y calentar a 100 °C. Después de durante 30 min, repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado. Basificar la fase acuosa con NaOH 5 N y extraer con acetato de etilo y secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente, para dar el compuesto del título (7,6 g, 78 % de rendimiento). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 298 ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,33 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
- 30

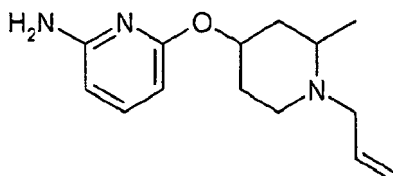
- 35 **Preparación 66.** 6-(1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina



- 40 Combinar 2-(1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-6-cloro-piridina (preparación 54, 0,57 g, 1,72 mmol), benzhidrilideneamina (0,31 g, 1,72 mmol) y tolueno (20 ml), añadir t-butoxido de sodio (0,22 g, 2,24 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,043 g, 0,69 mmol), agitar y calentar a 80 °C. Después de 10 min, añadir tris(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (0,032 g, 0,345 mmol), agitar y calentar a 80 °C. Después de 16 h, añadir

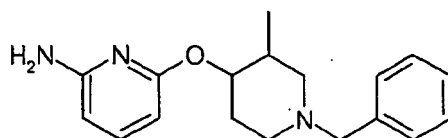
tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,032 g, 0,345 mmol) y continuar el calentamiento. Después de 24 h adicionales, enfriar a temperatura ambiente. Repartir entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Separar la capa orgánica, lavar con una disolución de NaCl acuoso (50 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Disolver el residuo en tetrahidrofurano (80 ml) y tratar con ácido clorhídrico 1 M acuoso (30 ml) con agitación. Después de 1 h, preparar la mezcla de reacción básica añadiendo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M; extraer con acetato de etilo. Separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (amoníaco 2 M/ metanol) al 5 %/ diclorometano para dar el compuesto del título impuro (0,50 g). Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 312,2$ ($M+1$).

Preparación 67. 6-(1-alil-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina



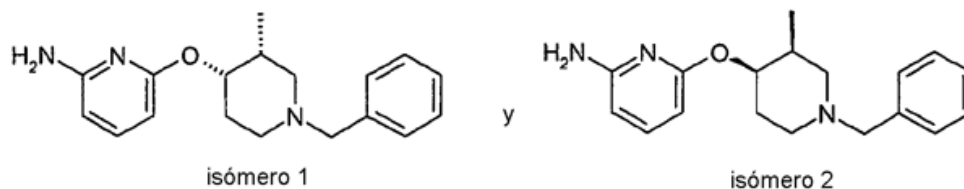
Usando un procedimiento similar al de la preparación 66, usando 2-cloro-6-(1-alil-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina (preparación 47) da el compuesto del título (41 %). Usar este producto tal cual en las etapas subsiguientes sin caracterización para obtener los compuestos de la presente invención.

Preparación 68. 6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (4 isómeros)



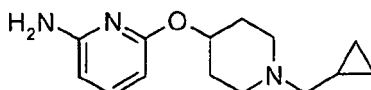
Usando un procedimiento similar al de la preparación 66, usando 2-cloro-6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina (preparación 51, da el compuesto del título (39 %). RMN de ^1H (CDCl_3): 7,35 (m, 6H), 6,08 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,94 (d, 3H).

Preparación 69. Isómeros *cis* 1 y 2 de la 6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina

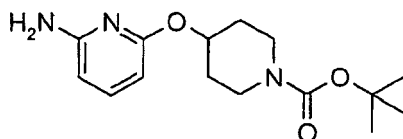


Usando un procedimiento similar al de la preparación 66, usando 2-cloro-6-(1-bencil-*cis*-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina racémica (preparación 52), y resolviendo en una columna de 4,6 x 250 mm Chiralcel OJ™ eluyendo con IPA/ metanol/ heptano al 20/5/75 con DMEA al 0,2 % a un caudal de 1,0 ml/min para obtener los dos enantiómeros *cis*: Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 298,2$ ($M+1$).

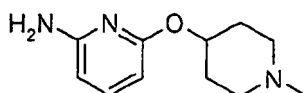
Preparación 70. 6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina



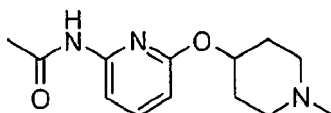
Combinar 2-cloro-6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridina (preparación 56, 480 mg, 1,80 mmol), benzofenona-imina (391 mg, 2,16 mmol), BINAP (67 mg, 0,11 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 mg, 0,036 mmol), *t*-butóxido de sodio (242 mg, 2,52 mmol) y tolueno (8 ml) y calentar a 100 °C durante 14 h. Interrumpir la reacción con una disolución de NaHCO_3 saturado, extraer con acetato de etilo tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en THF (10 ml), añadir HCl 5 N (1,0 ml) y agitar durante 30 min. Diluir la mezcla con una disolución de HCl 0,1 N, extraer dos veces con acetato de etilo-hexanos (1:2). Conservar la capa acuosa y ajustar el pH > 11 con una disolución de NaOH 5 N, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH_3 2 M-metanol al 7 % en dicloruro de metileno proporciona 310 mg (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 248,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,23 (t, 1H), 5,95 (pseudo-t, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,14 (s, a, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (d, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,80 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Preparación 71. Éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-piperidina-1-carboxílico

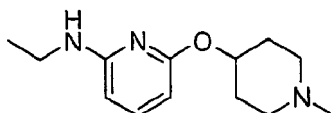
Combinar éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (preparación 57, 2,256 g, 7,2 mmol), benzofenona-imina (1,568 g, 8,6 mmol), BINAP (269 mg, 0,43 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (132 mg, 0,144 mmol), t-butoxido de sodio (969 mg, 10,08 mmol) y tolueno (50 ml) y calentar a 95 °C durante 12 h. Interrumpir la reacción con una disolución de NaHCO_3 saturado, extraer con acetato de etilo tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. Disolver el residuo en metanol (70 ml), añadir acetato de sodio (1,42 g, 17,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (900 mg, 13 mmol), agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Repartir entre NaOH 1 N y CH_2Cl_2 , extraer la capa acuosa dos veces con CH_2Cl_2 . Combinar las capas orgánicas y lavar con una disolución de NaCl saturado, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 12–25 % en hexanos) proporciona 2,06 g (98 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: espectro de masas (nebulización iónica): 294,1 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,35 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,32 (s, a, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Preparación 72. 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina

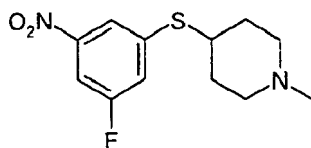
Usando un procedimiento similar al de la preparación 70, usando 2-cloro-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridina (preparación 58, 1,525 g, 6,73 mmol) proporciona 1,097 g (79 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 208,0 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,34 (t, 1H), 6,06 (m 2H), 4,92 (m, 1H), 4,26 (s, a, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,32 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

Preparación 73. N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-acetamida

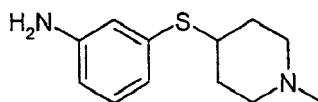
Añadir cloruro de acetilo (118 mg, 0,11 ml, 1,50 mmol) lentamente a una solución de 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 72, 260 mg, 1,25 mmol) en trietil-amina (190 mg, 0,26 ml, 1,88 mmol) y THF (10 ml), calentar a 40 °C durante una noche. Interrumpir la reacción con NaOH 0,1 N, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH_3 2 M-metanol al 4,5 % en dicloruro de metileno proporciona 238 mg (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 250,0 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,70 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,34 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).

Preparación 74. Etil-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-amina

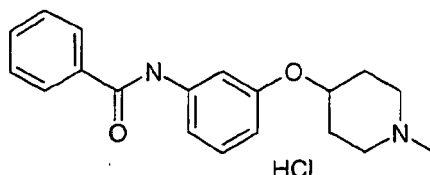
Añadir LiAlH_4 (108 mg, 2,85 mmol) a una solución de N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-acetamida (preparación 73, 238 mg, 0,95 mmol) en THF (10 ml) y calentar a reflujo durante 3 días. Interrumpir la reacción con agua, añadir NaOH 1 N y agua, agitar durante 30 min. Extraer con dicloruro de metileno tres veces, combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH_3 2 M-metanol al 4 % en dicloruro de metileno proporciona 110 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 236,0 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,34 (t, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

Preparación 75. 4-(3-fluoro-5-nitro-fenilsulfanil)-1-metil-piperidina

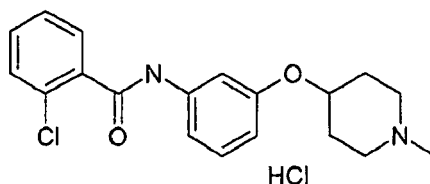
Combinar 1-metil-piperidina-4-tiol (1,4 g, 10,67 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml) y enfriar hasta 0 °C. Añadir hidruro de sodio al 95 % (0,28 g, 11,20 mmol), calentar a temperatura ambiente y agitar. Después de 40 min, añadir 1,3-difluoro-5-nitrobenceno (1,21 ml, 10,67 mmol), agitar y calentar a 65 °C. Después de 3 h, enfriar a temperatura ambiente y añadir agua (50 ml). Extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml), lavar las capas orgánicas combinadas con agua (3 x 50 ml), disolución de NaCl acuoso (50 ml), secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH₃ 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título (0,31 g, 11 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 271,1 (M+1).

Preparación 76. 3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenilamina

Combinar 3-amino-bencenotiol (1,87 ml, 17,83 mmol), clorhidrato de 4-cloro-1-metil-piperidina (2,0 g, 11,76 mmol), carbonato de cesio (8,42 g, 25,87 mmol) y dimetilformamida (60 ml), agitar y calentar a 80 °C. Después de 18 h, enfriar a temperatura ambiente y filtrar. Lavar el filtrado con agua (3 x 20 ml) y extraer con éter dietílico (2 x 30 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. Purificar a través de un lecho de gel de sílice usando diclorometano/ amoniaco 2,0 M en metanol (relación de mezcla de 20:1) para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja pálido (1,52 g, 58 %): Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 223,1 (M+1), RMN de ¹H (base libre, CDCl₃): 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,80 (m, 1H), 6,77 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 0,8, 2,2, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s a, 2H), 3,09 (s a, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 – 1,99 (m, 4H), 1,79 – 1,64 (m, 2H). RMN de ¹³C (base libre, CDCl₃): 146,7, 135,2, 129,4, 122,0, 118,4, 113,7, 55,1, 46,1, 43,6, 32,5.

Ejemplo 1. Clorhidrato de N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

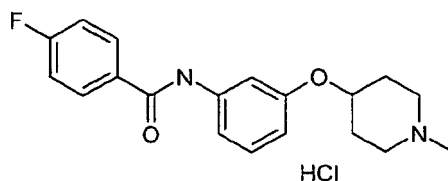
Añadir cloruro de benzoilo (0,062 ml, 0,534 mmol) a una solución de 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 28, 102 mg, 0,494 mmol) en dioxano (3,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente y calentar a 110 °C durante 2 h. La purificación mediante columna de SCX, eluyendo con amoniaco (2,0 N en metanol) da el compuesto del título como la base libre (137 mg, 91 %). Disolver el residuo en éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno etéreo (1,0 M). Triturar la goma resultante con éter para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato (139 mg, sólido de color blanco apagado). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): m/z = 311,2 (M+1), RMN de ¹H (base libre, CDCl₃): 7,97 (s a, N-H), 7,85 – 7,82 (m, 2H), 7,52 (tt, J = 1,3 Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,38 – 4,30 (m a, 1H), 2,72 – 2,62 (m a, 2H), 2,35 – 2,23 (m a, 5H), 2,04 – 1,96 (m a, 2H), 1,89 – 1,79 (m a, 2H). Análisis calculado para C₁₉H₂₃ClN₂O₂•0,6 H₂O: C, 63,80; H, 6,82; N, 7,83. Encontrado: C, 63,67; H, 6,62; N, 7,83.

Ejemplo 2. Clorhidrato de 2-cloro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

Combinar 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 28, 185 mg, 0,90 mmol) en diclorometano (9 ml), añadir piridina (0,145 ml, 1,79 mmol) y agitar a 0 °C durante 5 min. Añadir cloruro de 2-cloro-benzoilo (0,142 ml, 1,12 mmol) y permitir calentar a temperatura ambiente y agitar. Después de 18 h, diluir con diclorometano (10 ml) y

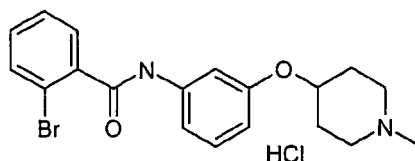
lavar con hidróxido de sodio (1 N, 3 x 10 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio y concentrar a presión reducida. Purificar por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano/ amoniaco (2,0 N en metanol) [20/1] para dar el compuesto del título en forma de base libre (112 mg, 36 %). Disolver el residuo en éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno etéreo (1,0 M). Triturar la goma resultante con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (115 mg). Espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 345,1$ (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,88 (s a, N-H), 7,76 (dd, $J = 1,5$ Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,48 (s a, 1H), 2,88 – 2,80 (m a, 2H), 2,66 – 2,56 (m a, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 – 2,13 (m a, 2H), 2,01 – 1,92 (m a, 2H).

Ejemplo 3. Clorhidrato de 4-fluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



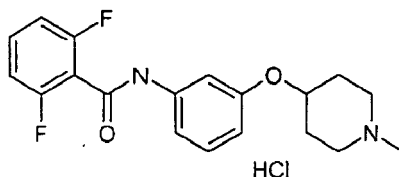
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 2, usando cloruro de 4-fluoro-benzoílo (0,154 ml, 1,30 mmol), da el compuesto del título en forma de base libre (250 mg, 73 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (259 mg, sólido de color amarillo). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 329,2$ (M+1), RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,90 – 7,86 (m, 2H), 7,80 (s a, N-H), 7,46 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,43 – 4,36 (m a, 1H), 2,78 – 2,69 (m a, 2H), 2,34 – 2,44 (m a, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m a, 2H), 1,94 – 1,85 (m a, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61,04; H, 6,20; N, 7,49. Encontrado: C, 60,96; H, 5,92; N, 7,79.

Ejemplo 4. Clorhidrato de 2-bromo-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

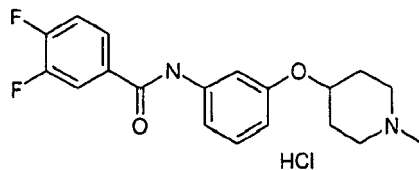


Usando un procedimiento similar al del ejemplo 1, usando cloruro de 2-bromo-benzoílo (0,070 ml, 0,534 mmol), da el compuesto del título como la base libre (186 mg, 98 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 1 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (180 mg, sólido de color blanco apagado): p.f.: 269 °C (desc.); espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 389,0$ (M+1), RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,67 – 7,62 (m, 3H), 7,49 (s a, N-H), 7,42 (td, $J = 1,2$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (td, $J = 1,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,46 – 4,37 (m a, 1H), 2,82 – 2,68 (m a, 2H), 2,51 – 2,27 (m a, 5H), 2,17 – 2,04 (m a, 2H), 1,97 – 1,85 (m a, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,49; H, 5,33; N, 6,44. Encontrado: C, 52,56; H, 5,26; N, 6,35.

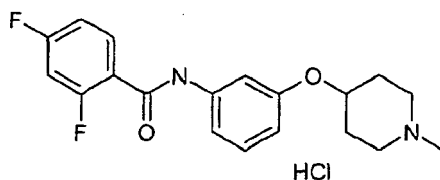
Ejemplo 5. Clorhidrato de 2,6-difluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



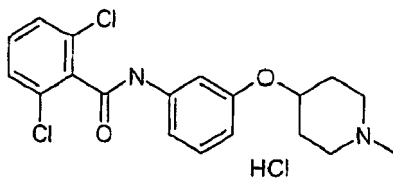
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 1, añadir cloruro de 2,6-difluoro-benzoílo (0,68 ml, 0,544 mmol) a una solución de 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 24, 102 mg, 0,494 mmol) en dioxano (3,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente y calentar a 110 °C durante 2 h. La purificación mediante columna de SCX, eluyendo con amoniaco (2,0 N en metanol) da el compuesto del título como la base libre (154 mg, 90 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 1 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (147 mg, sólido de color blanco). p.f.: 136–8 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 347,1$ (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,62 (s a, N-H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 2,0$ Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04–6,97 (m, 3H), 6,73 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 4,43–4,35 (m a, 1H), 2,75–2,67 (m a, 2H), 2,39–2,33 (m a, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09–2,00 (m a, 2H), 1,92–1,82 (m a, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,24; H, 5,66; N, 7,15. Encontrado: C, 58,56; H, 5,50; N, 7,12.

Ejemplo 6. Clorhidrato de 3,4-difluoro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

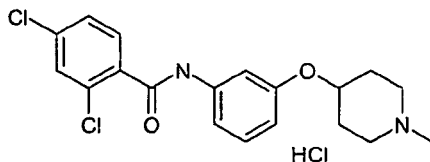
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 3,4-difluoro-benzoílo (0,012 ml), da el compuesto del título como la base libre (33 mg, 100 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (10 mg, sólido de color amarillo). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 347,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,00 (s a, N-H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,3$ Hz, 16,4 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,29 (m a, 1H), 2,72 – 2,63 (m a, 2H), 2,35 – 2,25 (m a, 5H), 2,05 – 1,96 (m a, 2H), 1,89–1,79 (m a, 2H); Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,92; H, 5,60; N, 7,23. Encontrado: C, 58,78; H, 5,56; N, 6,98.

Ejemplo 7. Clorhidrato de 2,4-difluoro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2,4-difluoro-benzoílo (0,060 ml, 0,485 mmol) da el compuesto del título como la base libre (145 mg, 86 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (143 mg, sólido de color castaño). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 347,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,32 (d a, $J = 15,3$ Hz, N-H), 8,24 – 8,17 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 6,72 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,48 – 4,40 (m a, 1H), 2,83 – 2,73 (m a, 2H), 2,56 – 2,43 (m a, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,19 – 2,07 (m a, 2H), 1,99 – 1,87 (m a, 2H).

Ejemplo 8. Clorhidrato de 2,6-dicloro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

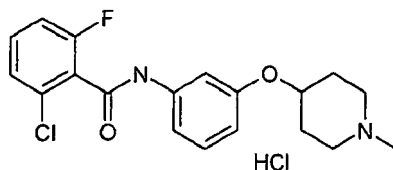
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2,6-dicloro-benzoílo (0,076 ml, 0,533 mmol) da el compuesto del título como la base libre (170 mg, 92 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (163 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 170–1 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 379,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,46 – 7,43 (m a, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,43 – 4,37 (m a, 1H), 2,77 – 2,68 (m a, 2H), 2,43 – 2,34 (m a, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m a, 2H), 1,94 – 1,84 (m a, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53,73; H, 5,22; N, 6,60. Encontrado: C, 53,42; H, 5,06; N, 6,58.

Ejemplo 9. Clorhidrato de 2,4-dicloro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2,6-dicloro-benzoílo (0,075 ml, 0,534 mmol) da el compuesto del título como la base libre (156 mg, 85 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (157 mg, sólido de color blanco). p.f.: 131–3 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 379,0$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,86 (s a, N-H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,36 (m a, 1H), 2,80 – 2,69 (m a, 2H), 2,49 – 2,36 (m a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 – 2,04 (m a, 2H), 1,95 – 1,86 (m a, 2H); Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53,73; H, 5,22; N, 6,60. Encontrado: C, 53,42; H, 5,06; N, 6,58.

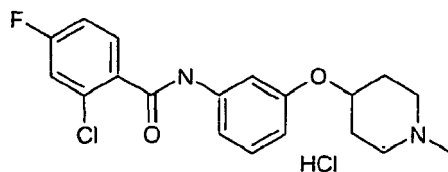
53,73; H, 5,22; N, 6,60. Encontrado: C, 53,56; H, 4,87; N, 6,50.

Ejemplo 10. Clorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



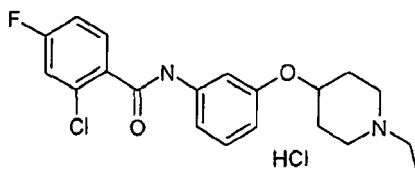
5 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoílo. (106 mg, 0,549 mmol) da el compuesto del título como la base libre (159 mg, 90 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (173 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 153–4 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 363,1$ (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,49 (s a, N–H), 7,46 (s a, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 4,43 – 4,37 (m a, 1H), 2,76 – 2,68 (m a, 2H), 2,43 – 2,34 (m a, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10 – 2,02 (m a, 2H), 1,93 – 1,84 (m a, 2H); Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 56,52; H, 5,37; N, 6,94. Encontrado: C, 56,68; H, 5,28; N, 7,02.

Ejemplo 11. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



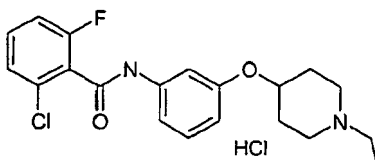
15 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (0,138 ml, 1,06 mmol) da el compuesto del título como la base libre (152 mg, 86 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (156 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 213 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 363,1$ (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,68 (s a, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,13 – 6,87 (m, 4H), 6,64 (s a, 1H), 4,22 (s a, 1H), 2,56 (s a, 2H), 2,19 (s a, 5H), 1,88 (s a, 2H), 1,75 (s a, 2H).

20 **Ejemplo 12.** Clorhidrato de 2-cloro-*N*-[3-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida



25 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (0,054 ml, 0,420 mmol) y 3-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 29) da el compuesto del título como la base libre (131 mg, 91 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (130 mg, sólido de color blanco). p.f.: 91 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 377,2$ (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,14 (s a, N–H), 7,68 (dd, $J = 6,1$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,21 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,5$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m a, 2H), 2,41 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,33 – 2,24 (m a, 2H), 2,04 – 1,97 (m a, 2H), 1,87 – 1,78 (m a, 2H), 1,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 57,49; H, 5,67; N, 6,70. Encontrado: C, 57,45; H, 5,31; N, 6,59.

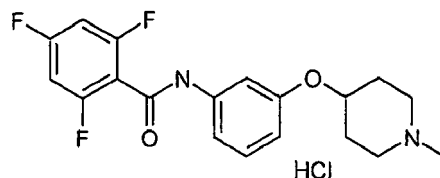
Ejemplo 13. Clorhidrato de 2-cloro-*N*-[3-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-fluoro-benzamida



35 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 12, usando cloruro de 2,6-difluoro-benzoílo (0,054 ml, 0,420 mmol) da el compuesto del título como la base libre (100 mg, 69 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (103 mg, sólido de color blanco). p.f.: 262 °C (desc.); espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 377,2$ (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,02 (s a, N–H), 7,40 (s,

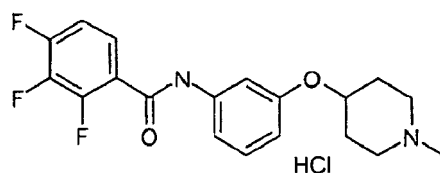
1H), 7,29 (dd, $J = 7,2$ Hz, 15,3 Hz, 1 H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 4,35 – 4,29 (m a, 1H), 2,73 – 2,66 (m a, 2H), 2,40 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,29 – 2,22 (m a, 2H), 2,03 – 1,95 (m a, 2H), 1,85 – 1,76 (m a, 2H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); Análisis calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 57,49; H, 5,67; N, 6,70. Encontrado: C, 57,14; H, 5,81; N, 6,52.

5 **Ejemplo 14.** Clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



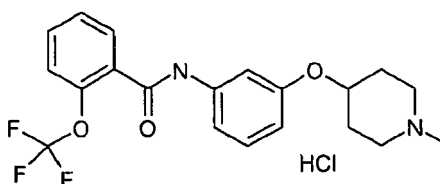
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoilo (106 mg, 0,545 mmol) da el compuesto del título como la base libre (144 mg, 81 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (147 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 136 °C (desc.); espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 365,1$ ($M+1$), RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 7,60 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 – 6,71 (m, 3H), 4,42 – 4,35 (m a, 1H), 2,75 – 2,67 (m a, 2H), 2,41 – 2,34 (m a, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10 – 2,02 (m a, 2H), 1,92 – 1,83 (m a, 2H); Análisis calculado para $C_{19}H_{20}ClF_3N_2O_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 55,68; H, 5,16; N, 6,84. Encontrado: C, 55,59; H, 5,20; N, 6,86.

15 **Ejemplo 15.** Clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



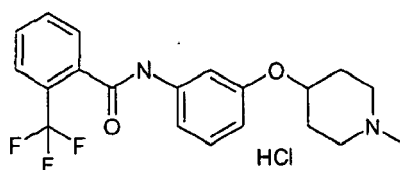
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2,3,4-trifluoro-benzoilo (0,016 ml) da el compuesto del título como la base libre (36 mg, 99 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (10 mg, sólido de color blanco apagado). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 365,1$ ($M+1$); RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 8,21 (d a, $J = 12,9$ Hz, N-H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,26 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,40 – 4,33 (m a, 1H), 2,73 – 2,65 (m a, 2H), 2,37 – 2,27 (m a, 5H), 2,07 – 2,98 (m a, 2H), 1,91 – 1,81 (m a, 2H).

20 **Ejemplo 16.** Clorhidrato de *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-trifluorometoxi-benzamida



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-trifluorometoxi-benzoilo (122 mg, 0,544 mmol) da el compuesto del título como la base libre (133 mg, 70 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (145 mg, sólido de color blanco): p.f.: 119–21 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 395,1$ ($M+1$); RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 8,27 (s a, N-H), 8,09 (dd, $J = 1,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,57 (td, $J = 1,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,35 (dt, $J = 1,2$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 1,4$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,43 – 4,36 (m a, 1H), 2,77 – 2,68 (m a, 2H), 2,43 – 2,34 (m a, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m a, 2H), 2,94 – 2,85 (m a, 2H); Análisis calculado para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_3$: C, 55,75; H, 5,15; N, 6,50. Encontrado: C, 55,49; H, 5,21; N, 6,67.

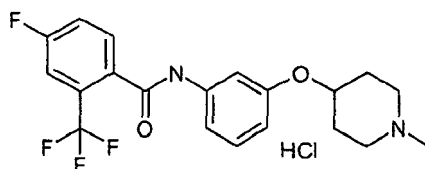
30 **Ejemplo 17.** Clorhidrato de *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida



35

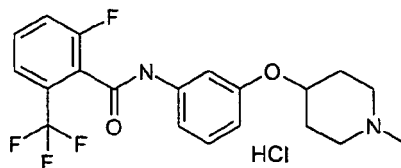
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-trifluorometil-benzoilo (0,079 ml, 0,533 mmol) da el compuesto del título como la base libre (149 mg, 81 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (146 mg, sólido de color blanco). p.f.: 135–6 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 379,1$ ($M+1$); RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 7,76 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,41 (t a, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 1,4$ Hz, 8,1 Hz, 1H); 6,73 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m a, 1H), 2,77 – 2,68 (m a, 2H), 2,44 – 2,34 (m a, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m a, 2H), 1,93 – 1,84 (m a, 2H); Análisis calculado para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 57,28; H, 5,41; N, 6,68. Encontrado: C, 57,13; H, 5,42; N, 6,82.

Ejemplo 18. Clorhidrato de 4-fluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida.



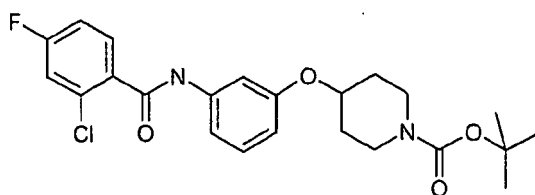
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilo (0,018 ml) da el compuesto del título como la base libre (39 mg, 100 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (10 mg, sólido de color blanco apagado). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 397,1$ ($M+1$); RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,4$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,38 – 4,31 (m a, 1H), 2,72 – 2,64 (m a, 2H), 2,36 – 2,25 (m a, 5H), 2,06 – 1,97 (m a, 2H), 1,89 – 1,80 (m a, 2H); Análisis calculado para $C_{20}H_{21}ClF_4N_2O_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 54,93; H, 4,96; N, 6,41. Encontrado: C, 54,96; H, 4,94; N, 6,13.

Ejemplo 19. Clorhidrato de 6-fluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

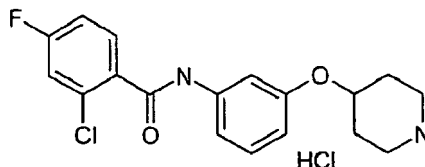


Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-fluoro-6-trifluorometil-benzoilo (0,015 ml) da el compuesto del título como la base libre (39 mg, 98 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (12 mg, sólido de color blanco apagado). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 397,1$ ($M+1$); RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 7,75 (s a, N-H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 1,7$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,38 – 4,31 (m a, 1H), 2,72 – 2,63 (m a, 2H), 2,36 – 2,26 (m a, 5H), 2,05 – 1,97 (m a, 2H), 1,89 – 1,79 (m a, 2H).

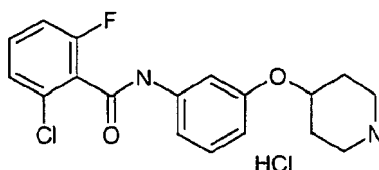
Preparación 77. Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico



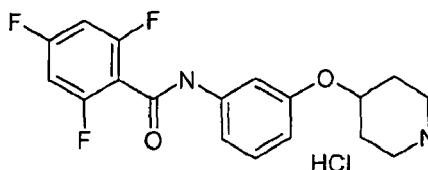
Añadir piridina (0,66 ml, 8,21 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (preparación 30, 2,0 g, 6,84 mmol) en diclorometano (35 ml) a 0 °C. Agitar y añadir cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo gota a gota (1,45 g, 7,52 mmol). Agitar a 0 °C durante 30 min y 1 h a temperatura ambiente. Diluir con diclorometano (30 ml) y lavar con hidróxido de sodio (1 N, 2 x 25 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio y concentrar a presión reducida. Purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/ hexanos [20–40 %] para dar el compuesto del título (3,0 g, 98 %). Espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 449,0$ ($M+1$); RMN de 1H ($CDCl_3$): 7,87 (s a, NH), 7,80 (dd, $J = 6,1$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,5$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (td, $J = 2,2$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,2$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,52 (septuplete, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,69 (ddd, $J = 3,7$ Hz, 7,7 Hz, 13,6 Hz, 2H), 3,35 (ddd, $J = 3,9$ Hz, 7,7 Hz, 13,6 Hz, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 20. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

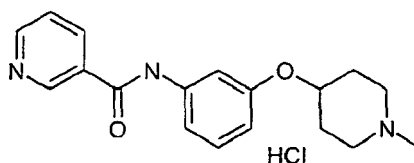
Combinar el éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (preparación 77, 2,99 g, 6,67 mmol), dioxano (30 ml) y una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 15 ml) y agitar a temperatura ambiente. Después de 2 h, concentrar a presión reducida para retirar el disolvente, secar al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,56 g, 100 %): Espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 349,0$ ($M+1$); Análisis calculado para $C_{18}H_{19}Cl_2FN_2O_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 55,47; H, 5,04; N, 7,19. Encontrado: C, 55,26; H, 5,09; N, 6,80.

Ejemplo 21. Clorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-N-[3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

Combinar éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (preparación 30, 100 mg, 0,342 mmol), dioxano (2 ml) y una resina de morfolina unida a polímero (205 mg, 0,513 mmol) y añadir cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoílo (0,048 ml, 0,376 mmol), agitar (en un bloque J-KEM®) y calentar a 106 °C. Después de 2 h, diluir con metanol (5 ml) y añadir resina de tris-amina (100 mg), agitar en un evaporador giratorio durante una noche, filtrar, concentrar y usar directamente en la etapa siguiente. Combinar metanol (5 ml) y cloruro de acetilo (2,5 ml) y agitar a 0 °C. Después de 1 h, añadir una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico en metanol (2 ml) y agitar a temperatura ambiente. Después de 30 min, concentrar a presión reducida, disolver el residuo en acetato de etilo (10 ml), lavar con $NaHCO_3$ (sat. ac., 10 ml), secar las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar 100 mg (84 %, 2 etapas) del compuesto del título en forma de base libre. Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (130 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 139–42 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 311,2$ ($M+1$); RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 8,19 (s a, N-H), 7,41 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,07 – 7,02 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 2,74 – 2,67 (m, 2H), 2,50 (s a, N-H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 2H).

Ejemplo 22. Clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

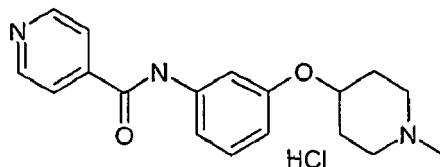
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 21 usando cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoílo (0,049 ml, 0,376 mmol) da el compuesto del título como la base libre (80 mg, 67 %, 2 etapas). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 21 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (87 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 185–7 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 311,2$ ($M+1$); RMN de 1H (base libre, $CDCl_3$): 7,62 (s a, N-H), 7,43 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 1,5$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,81 – 6,71 (m, 3H), 4,51 – 4,45 (m a, 1H), 3,22 – 3,14 (m a, 2H), 2,90 – 2,81 (m a, 2H), 2,12 – 1,74 (m a, 5H).

Ejemplo 23. Diclorhidrato de N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-nicotinamida

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 2, usando cloruro de nicotinoílo (161 mg, 0,903 mmol) da el compuesto del título en forma de base libre (109 mg, 48 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el

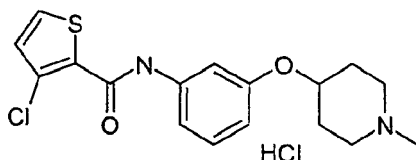
compuesto del título como clorhidrato (125 mg, sólido de color blanco). p.f.: 73–4 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 312,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 9,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 1,7$ Hz, 4,9 Hz, 1H), 8,21 (dt, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s a, N–H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,39 (m a, 1H), 2,81 – 2,72 (m a, 2H), 2,51 – 2,42 (m a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m a, 2H), 1,96 – 1,87 (m a, 2H); Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,60; H, 6,09; N, 10,81. Encontrado: C, 55,91; H, 6,31; N, 10,54.

Ejemplo 24. Diclorhidrato de *N*–[3–(1–metil–piperidin–4–iloxi)–fenil]–isonicotinamida



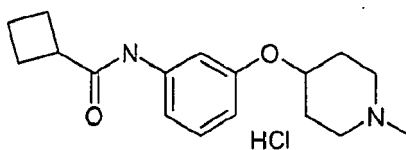
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de isonicotinoilo (95 mg, 0,533 mmol) da el compuesto del título como la base libre (114 mg, 75 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (135 mg, sólido de color castaño). p.f.: 172–5 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 312,2$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 9,09 (s a, 1H), 8,78 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (s a, N–H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,42 – 4,35 (m a, 1H), 2,77 – 2,67 (m a, 2H), 2,41 – 2,34 (m a, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m a, 2H), 1,93 – 1,83 (m a, 2H).

Ejemplo 25. Clorhidrato de [3–(1–metil–piperidin–4–iloxi)–fenil]–amida del ácido 3–cloro–tiofeno–2–carboxílico



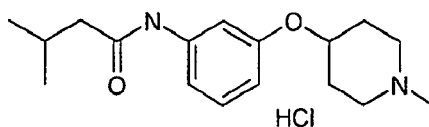
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 3–cloro–tiofeno–2–carbonilo (0,018 ml) da el compuesto del título como la base libre (35 mg, 100 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (10 mg, sólido de color blanco apagado). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 351,0$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,74 (s a, N–H), 7,53 (d a, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,23 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,42 – 4,34 (m a, 1H), 2,73 – 2,63 (m a, 2H), 2,39 – 2,38 (m a, 5H), 2,07 – 1,98 (m a, 2H), 1,91 – 1,81 (m a, 2H); Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 52,72; H, 5,20; N, 7,23. Encontrado: C, 52,39; H, 5,06; N, 6,88.

Ejemplo 26. Clorhidrato de [3–(1–metil–piperidin–4–iloxi)–fenil]–amida del ácido ciclobutanocarboxílico



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,011 ml) da el compuesto del título como la base libre (39 mg, 100 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (10 mg, sólido de color amarillo). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 289,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,41 (s a, N–H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,89 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,63 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 – 4,29 (m a, 1H), 3,19 – 3,08 (m a, 1H), 2,72 – 2,63 (m a, 2H), 2,41 – 2,28 (m a, 6H), 2,25 – 2,16 (m a, 2H), 2,05 – 1,78 (m a, 6H); Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 61,16; H, 7,85; N, 8,39. Encontrado: C, 61,21; H, 7,77; N, 8,16.

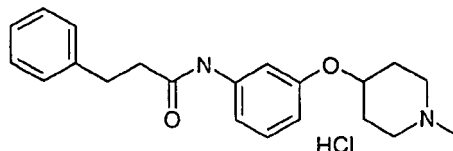
Ejemplo 27. Clorhidrato de 3–metil–*N*–[3–(1–metil–piperidin–4–iloxi)–fenil]–butiramida



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 3–metil–butirilo (0,012 ml) da el compuesto del título en forma de base libre (26 mg, 90 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como clorhidrato (11 mg, sólido de color castaño). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 291,2$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,37 (s a, N–H), 7,24 (s a, 1H), 7,17 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J =$

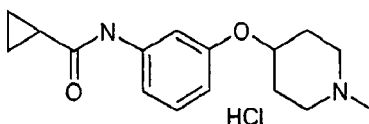
8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,37 – 4,29 (m a, 1H), 2,72 – 2,63 (m a, 2H), 2,34 – 2,26 (m a, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m a, 2H), 1,88 – 1,79 (m a, 2H), 1,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 28. Clorhidrato de *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-fenil-propionamida



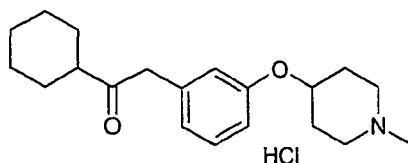
- 5 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 3-fenil-propionilo (0,015 ml) da el compuesto del título como la base libre (30,5 mg, 90 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (10 mg, sólido de color amarillo). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 339,2$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,33 – 7,12 (m, 8H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,35 – 4,27 (m a, 1H), 3,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,72 – 2,65 (m a, 2H), 2,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34 – 2,29 (m a, 5H), 2,04 – 1,96 (m a, 2H), 1,88 – 1,78 (m a, 2H).

Ejemplo 29. Clorhidrato de [3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



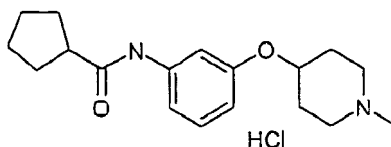
- 15 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,009 ml) da el compuesto del título como la base libre (27 mg, 99 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (11 mg, sólido de color amarillo). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 275,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,51 (s a, N-H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,38 – 4,29 (m a, 1H), 2,73 – 2,63 (m a, 2H), 2,38 – 2,29 (m a, 5H), 2,05 – 1,97 (m a, 2H), 1,89 – 1,80 (m a, 2H), 1,54 – 1,49 (m a, 1H), 1,10 – 1,04 (m, 2H), 0,87 – 0,80 (m, 2H).

20 **Ejemplo 30.** Clorhidrato de [3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico

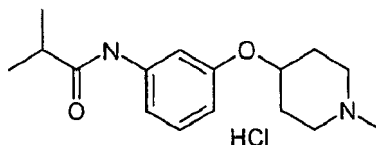


- 25 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de ciclohexanecarbonilo (0,023 ml, 0,175 mmol) da el compuesto del título como la base libre (44 mg, 96 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (48 mg, sólido de color castaño). p.f.: 141–2 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 317,2$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,41 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,17 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 4,36 – 4,29 (m a, 1H), 2,71 – 2,62 (m a, 2H), 2,35 – 2,26 (m a, 5H), 2,20 (tt, $J = 3,3$ Hz, 11,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 4H), 1,88 – 1,78 (m, 4H), 1,72 – 1,66 (m a, 1 H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,36 – 1,24 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

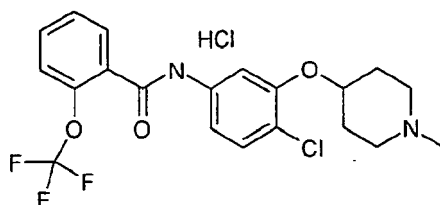
Ejemplo 31. Clorhidrato de *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-ciclopentanocarboxamida



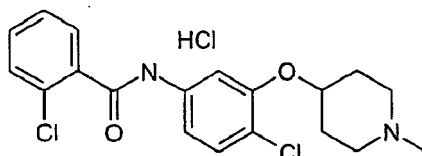
- 30 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,021 ml, 0,175 mmol) da el compuesto del título como la base libre (40 mg, 91 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (44 mg, sólido de color amarillo pálido). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 303,2$ ($M+1$), ^1H NMP (base libre, CDCl_3): 7,40 (s a, 2H), 7,15 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,34 – 4,27 (m a, 1H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,33 – 2,21 (m a, 5H), 2,01 – 1,71 (m, 10H), 1,64 – 1,54 (m, 2H); Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 62,15; H, 8,11; N, 8,05. Encontrado: C, 61,95; H, 7,84; N, 7,85.

Ejemplo 32. Clorhidrato de *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-isobutiramida

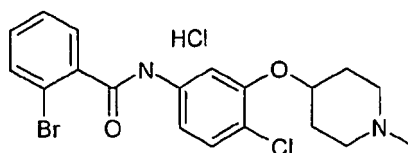
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de isobutirilo (0,018 ml, 0,175 mmol) da el compuesto del título como la base libre (37 mg, 93 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (41 mg, sólido de color amarillo). p.f.: 104–5 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): m/z = 277,1 (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,41 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,94 – 6,88 (m a, 1H), 6,67 – 6,61 (m a, 1H), 4,36 – 4,28 (m a, 1H), 2,70 – 2,60 (m a, 2H), 2,54 – 2,44 (m, 1 H), 2,34 – 2,22 (m a, 5H), 2,03 – 1,93 (m a, 2H), 1,88 – 1,77 (m a, 2H), 1,26 – 1,21 (m, 6H).

Ejemplo 33. Clorhidrato de *N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-trifluorometoxi-benzamida

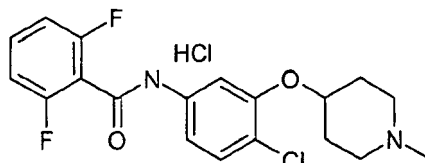
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-trifluorometoxi-benzoílo (0,066 ml, 0,439 mmol) y 4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 31) da el compuesto del título como la base libre (132 mg, 77 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (141 mg, sólido de color amarillo pálido). p.f.: 95–7 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): m/z = 429,2 (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,43 (s a, N-H), 7,98 (dd, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz, 1H), 4,46 – 4,38 (m a, 1H), 2,69 – 2,61 (m a, 2H), 2,37 – 2,29 (m a, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 – 1,86 (m a, 4H). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C, 51,63; H, 4,55; N, 6,02. Encontrado: C, 51,33; H, 4,58; N, 5,88.

Ejemplo 34: Clorhidrato de 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

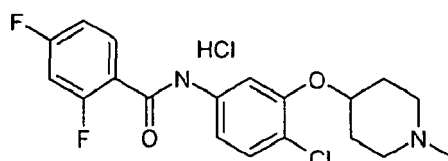
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, usando cloruro de 2-cloro-benzoílo (0,057 ml, 0,448 mmol) da el compuesto del título como la base libre (142 mg, 92 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (156 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 259 °C (desc.); espectro de masas (base libre, nebulización iónica): m/z = 379,1 (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,19 (s a, N-H), 7,67 – 7,64 (m, 2H), 7,43 – 7,26 (m, 4H), 6,91 (dd, J = 2,3 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,46 – 4,38 (m a, 1 H), 2,69 – 2,60 (m a, 2H), 2,37 – 2,27 (m a, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 – 1,86 (m a, 4H).

Ejemplo 35. Clorhidrato de 2-bromo-*N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

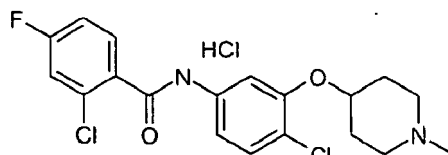
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, usando cloruro de 2-bromo-benzoílo (0,059 ml, 0,452 mmol) da el compuesto del título como la base libre (150 mg, 86 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (151 mg, sólido de color blanco). p.f.: 146–8 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): m/z = 423,1 (M+1); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,15 (s a, N-H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,36 (m a, 1H), 2,68 – 2,59 (m a, 2H), 2,36 – 2,27 (m a, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,01 – 1,85 (m a, 4H).

Ejemplo 36. Clorhidrato de *N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida

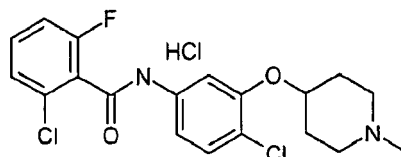
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, usando cloruro de 2,6-difluoro-benzoílo (0,056 ml, 0,443 mmol) da el compuesto del título como la base libre (128 mg, 84 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (81 mg, sólido de color blanco apagado). p.f.: 261 °C (desc.); espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 381,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,50 (s a, N-H), 7,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 3H), 4,42 – 4,33 (m a, 1H), 2,66 – 2,57 (m a, 2H), 2,53 – 2,44 (m a, 2H), 2,32 – 2,25 (m a, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99 – 1,82 (m a, 4H).

Ejemplo 37. Clorhidrato de *N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida

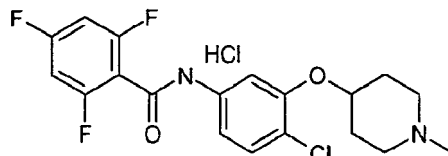
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, usando cloruro de 2,4-difluoro-benzoílo (0,057 ml, 0,462 mmol) da el compuesto del título como la base libre (141 mg, 88 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (151 mg, sólido de color blanco). p.f.: 257 °C (desc.); espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 381,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,39 (d a, $J = 14,8$ Hz, N-H), 8,12 (dd, $J = 7,4$ Hz, 18,2 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,02 (td, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 4,46 – 4,40 (m a, 1H), 2,69 – 2,61 (m a, 2H), 2,38 – 2,30 (m a, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,87 (m a, 4H). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54,11; H, 4,90; N, 6,64. Encontrado: C, 54,14; H, 4,71; N, 6,58.

Ejemplo 38. Clorhidrato de 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida

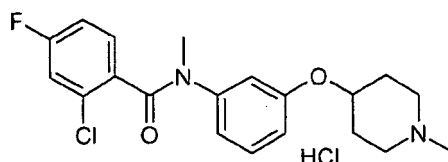
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, usando cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (0,064 ml, 0,498 mmol) da el compuesto del título como la base libre (158 mg, 88 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (159 mg, sólido de color blanco apagado). Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 397,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,29 (s a, N-H), 7,68 (dd, $J = 6,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 2,4$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,37 (m a, 1H), 2,69 – 2,59 (m a, 2H), 2,37 – 2,29 (m a, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01 – 1,85 (m a, 4H); Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 51,02; H, 4,85; N, 6,26. Encontrado: C, 50,81; H, 4,52; N, 6,27.

Ejemplo 39. Clorhidrato de 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-fluoro-benzamida

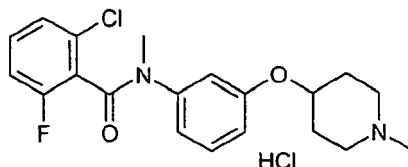
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, usando cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoílo (0,062 ml, 0,480 mmol) da el compuesto del título como la base libre (149 mg, 86 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (149 mg, sólido de color blanco). p.f.: 259–60 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 397,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,29 (s a, N-H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,21 (d a, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,44 – 4,37 (m a, 1H), 2,68 – 2,60 (m a, 2H), 2,36 – 2,27 (m a, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,01 – 1,84 (m a, 4H); Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 51,54; H, 4,78; N, 6,33. Encontrado: C, 51,82; H, 4,49; N, 6,20.

Ejemplo 40. Clorhidrato de *N*-[4-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2,4,6-trifluoro-benzamida

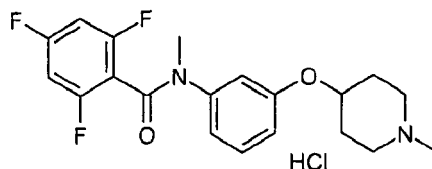
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, usando cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoílo (0,061 ml, 0,471 mmol) da el compuesto del título como la base libre (145 mg, 85 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 2 da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (143 mg, sólido de color blanco). p.f.: > 270 °C; espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 399,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,52 (s a, N-H), 7,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,5$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,70 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,40 – 4,33 (m a, 1H), 2,66 – 2,59 (m a, 2H), 2,34 – 2,26 (m a, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99 – 1,83 (m a, 4H); Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 51,37; H, 4,54; N, 6,31. Encontrado: C, 51,11; H, 4,24; N, 6,21.

Ejemplo 41. Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-*N*-metil-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

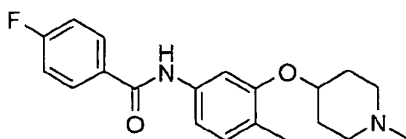
Combinar 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 28, 1,43 g, 6,93 mmol), formaldehído (37 % ac., 0,73 ml) y metanol (43 ml) y agitar la disolución resultante. Después de 3 h, añadir borohidruro de sodio en pequeñas porciones (983 mg) y agitar. Después de 18 h, interrumpir la reacción con HCl (ac. 1 N, 0,3 ml). Eliminar el disolvente hasta dar 1/3 del volumen original. Lavar con NaOH (ac., 1 M, 20 ml), extraer con diclorometano (2 x 25 ml), secar las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a presión reducida. Cargar el residuo en una columna de SCX para proporcionar metil-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amina (211 mg, 15 %). Usando un procedimiento similar al del ejemplo 5, usando cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (0,33 ml, 0,260 mmol) da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (77 mg, 87 %). Espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 377,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 7,26 – 7,08 (m, 2H), 6,98 (d a, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,84 – 6,78 (m, 1H), 6,72 – 6,64 (m, 2H), 4,13 (s a, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,66 (m a, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (m a, 2H), 1,83 – 1,69 (m a, 4H).

Ejemplo 42. Clorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-*N*-metil-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

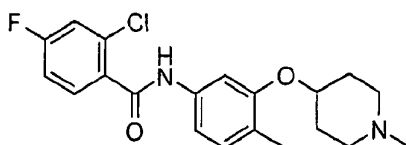
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 41, usando cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoílo (0,33 ml, 0,260 mmol) da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (88 mg, 99 %). Espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 377,1$ ($M+1$); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 7,32 – 7,09 (m, 4H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 4,64 (s a, 1H), 3,48 – 3,24 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,06 (m a, 2H), 2,75 (s a, 3H), 2,07 – 2,04 (m a, 2H), 1,87 – 1,83 (m a, 2H).

Ejemplo 43. Clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-*N*-metil-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

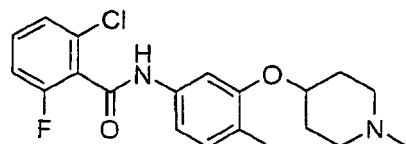
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 41, usando cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoílo (0,34 ml, 0,260 mmol) da el compuesto del título como la sal de clorhidrato (80 mg, 90 %). Espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 379,1$ ($M+1$), RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 7,26 – 7,11 (m, 3H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,48 – 3,23 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,75 (s a, 3H), 2,05 – 1,77 (m, 4H).

Ejemplo 44. 4-fluoro-N-[4-metil-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

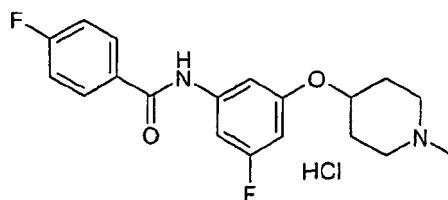
Añadir cloruro de 4-fluoro-benzoílo (222 mg, 1,4 mmol) a una solución de 4-metil-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 34, 280 mg, 1,27 mmol) en piridina (10 ml), calentar a 55 °C durante 20 h. Eliminar los compuestos volátiles al vacío, disolver el residuo en CH₂Cl₂, lavar con NaOH 0,1 N y una disolución de NaCl saturado secuencialmente, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 6 % en CH₂Cl₂) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (375 mg, 86 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 343,3 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 7,94 (s, a, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, a, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06–1,83 (m, 4H); Análisis calculado para C₂₀H₂₃FN₂O₂•HCl•H₂O: C, 60,53; H, 6,60; N, 7,06. Encontrado: C, 60,77; H, 6,20; N, 7,10.

Ejemplo 45. 2-cloro-4-fluoro-N-[4-metil-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 44, usando cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo proporciona el compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo (80 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 377,2 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 7,97 (s, a, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 4,42 (1H), 2,62 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09–1,84 (m, 4H); Análisis calculado para C₂₀H₂₂ClFN₂O₂•HCl•0,5 H₂O: C, 56,88; H, 5,73; N, 6,63. Encontrado: C, 56,66; H, 5,52; N, 6,49.

Ejemplo 46. 2-cloro-6-fluoro-N-[4-metil-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

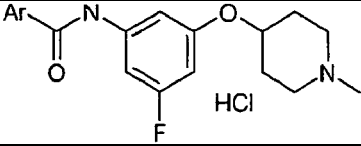
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 44, usando cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoílo proporciona el compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo (96 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 377,0 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,81 (s, a, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06–1,82 (m, 4H). Sal de clorhidrato: Análisis calculado para C₂₀H₂₂ClFN₂O₂•HCl•0,25 H₂O: C, 57,49; H, 5,67; N, 6,70. Encontrado: C, 57,18; H, 5,41; N, 6,87.

Ejemplo 47. Sal de ácido monoclórhídrico de la 4-fluoro-N-[3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

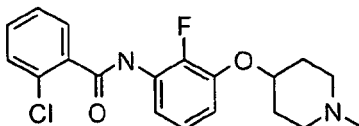
Combinar 3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 32, 0,23 g, 1,03 mmol), cloruro de 4-fluoro-benzoílo (0,195 g, 1,23 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml), agitar y calentar a reflujo. Después de 3 h, enfriar a temperatura ambiente. Cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con amoniaco 2 M/ metanol. Concentrar el eluyente para obtener compuesto de base libre (0,35 g, 92 %) en forma de un aceite. Disolver este material en diclorometano (5 ml) y tratar con ácido clorhídrico 1 M en éter (1,1 ml). Concentrar y secar al vacío para obtener el compuesto del título. p.f. 150 °C; espectro de masas: obs. m/z 347,1566; calc. m/z 347,1571; RMN de ¹H (CDCl₃) para base libre: 7,8 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).

Usando procedimientos similares al del ejemplo 47, sustituyendo el reactivo de cloruro de benzoílo adecuadamente sustituido, preparar, aislar y convertir los compuestos análogos en sales de ácido de mono-clorhidrato, tal como se

indica a continuación:

		
n.º	Ar	Datos
48	2-cloro-4-fluoro-fenilo	espectro de masas; Obs. m/z 381,1150; Calc. m/z 381,1181; Análisis calculado para C ₁₉ H ₂₀ C ₁₂ F ₂ N ₂ O ₂ • 0,8 H ₂ O: C, 52,86; H, 5,04; N, 6,49. Encontrado: C, 52,42; H, 4,94; N, 6,49; RMN de ¹ H (CDCl ₃) para base libre: 8,0 (s a, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 6,4 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 5H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H).
49	2,4-difluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 365,1467; Calc. m/z 365,1477; Análisis calculado para C ₁₉ H ₂₀ C ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ • 0,8 H ₂ O: C, 54,96; H, 5,24; N, 6,75. Encontrado: C, 55,07; H, 5,09; N, 6,91; RMN de ¹ H (DMSO-D ₆): 10,8 (s a, 1H), 10,6 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,1 (m, 4H).
50	2-cloro-fenilo	p.f. = 140 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 363,1254; Calc. m/z 363,1275; RMN de ¹ H (CDCl ₃) para base libre: 8,1 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).
51	2,4,6-trifluoro-fenilo	p.f. = 186–190 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 383,1390; calc. m/z 383,1382; Análisis calculado para C ₁₉ H ₁₉ C ₁₁ F ₄ N ₂ O ₂ • 0,5 H ₂ O: C, 53,34; H, 4,71; N, 6,55. Encontrado: C, 53,41; H, 4,58; N, 6,41.

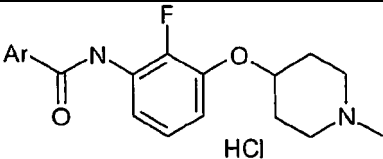
Ejemplo 52. 2-cloro-N-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



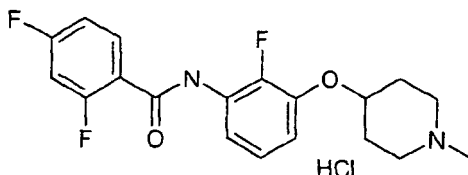
- 5 Calentar una mezcla de 2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 33, 0,26 g) y cloruro de 2-cloro-benzoílo (0,233 g) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 2 h. Evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice (10 g, disolvente: diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (0,453 g). Espectro de masas (electropulverización) m/z = 363 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 8,27 (s a, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,07 (ddd, 1H), 6,79 (ddd, 1H), 4,31 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Disolver la benzamida en diclorometano y añadir 1,25 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar su sal de ácido clorhídrico.

- Usando procedimientos similares al del ejemplo 52, sustituyendo el reactivo de cloruro de benzoílo adecuadamente sustituido, preparar, aislar, y convertir los compuestos análogos tal como se indica a continuación en sus sales de ácido monoclorhídrico tal como se indica a continuación:

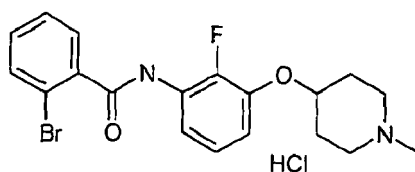
		
Ej.	Ar	Datos
53	4-fluorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 347 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,02 (ddd, 1H), 7,93 (d a, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,07 (ddd, 1H), 6,79 (ddd, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).
54	2-cloro-4-fluorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 381 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,28 (s a, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,80 (ddd, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Ejemplo 55. Clorhidrato de 2,4-difluoro-N-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)fenil]-benzamida



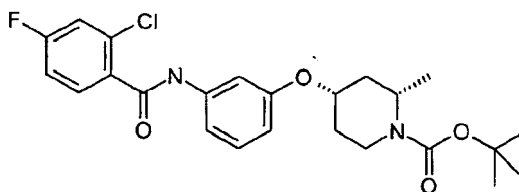
Calentar una mezcla de 2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (preparación 33, 0,126 g) y cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo (0,119 g) en 1,4-dioxano (5 ml) durante 2,5 h. Enfriar a temperatura ambiente, recoger los cristales de color blanco y lavar con éter para dar la base libre de compuesto del título (0,164 g). La base libre se convierte en la sal de ácido monoclórhídrico usando un procedimiento similar al del ejemplo 52 para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 365$ ($M+1$); RMN de 1H ($CD_3OD-CDCl_3$): 8,04 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 56. Clorhidrato de 2-bromo-N-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



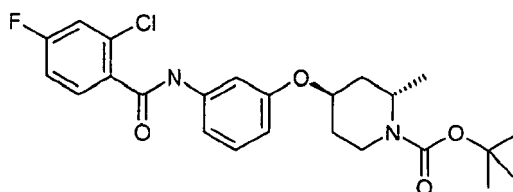
Usando el procedimiento del ejemplo 55 usando cloruro de 2-bromo-benzoilo da la base libre del compuesto del título. La base libre se convierte en la sal de ácido monoclórhídrico usando un procedimiento similar al del ejemplo 52 para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 407$ ($M+1$), 409 ($M+2+1$); RMN de 1H ($CDCl_3-CD_3OD$): 7,66 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 6,97 (ddd, 1H), 6,73 (ddd, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

Preparación 78. Isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico



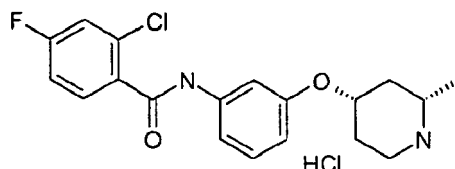
Combinar el isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 35, 0,40 g, 1,31 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), trietil-amina (0,22 ml, 1,57 mmol) y cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo (0,30 g, 1,57 mmol) con agitación. Después de 4 h, repartir entre 4:1 de hexano: acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M (100 ml). Separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título (0,60 g, 100 %): RMN de 1H ($CDCl_3$): 7,9 (s a, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

Preparación 79. Isómero *trans* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico



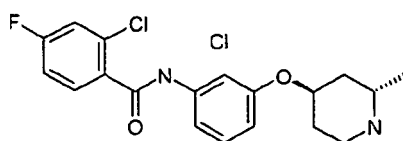
Usando un procedimiento similar al de la preparación 78, usando el isómero *trans* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 36, 0,40 g, 1,31 mmol) (0,40 g, 1,31 mmol), preparar el compuesto del título (100 % de rendimiento). RMN de 1H ($CDCl_3$): 7,9 (s a, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 57. Isómero *cis* 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



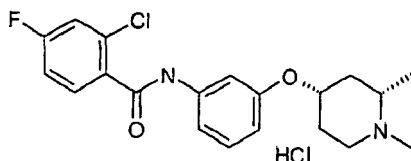
Combinar el isómero *cis* 1 del éster terc-bútilico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 78, 0,60 g, 1,31 mmol), tolueno (20 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,5 g, 13,1 mmol), agitar y calentar a 100 °C. Después de 1 h, enfriar a temperatura ambiente. Concentrar la mezcla de reacción. Repartir el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml). Separar la capa orgánica, lavar con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 x 50 ml), lavar con una disolución de NaCl acuoso (50 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (amoníaco 2 M/ metanol) al 10 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,26 g, 55 %). Espectro de masas: Obs. m/z 363,1289; Calc. m/z 363,1275; Análisis calculado para C₁₉ H₂₁ Cl₂ F N₂ O₂•0,9 H₂O: C, 54,92; H, 5,53; N, 6,74. Encontrado: C, 54,90; H, 5,36; N, 6,55. RMN de ¹H (CDCl₃) de base libre: 7,9 (s a, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,1 (m, 2H), 6,7 (dd, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,1 (d, 3H).

Ejemplo 58. Isómero 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(*trans*-2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



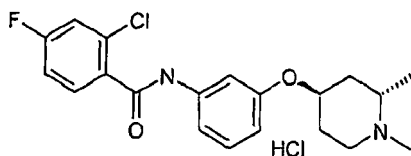
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 57, usando el isómero *trans* 1 del éster terc-bútilico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 79), el compuesto del título se prepara, se aísla y se convierte en la sal de cloruro de monohidrógeno para obtener el compuesto del título (64 %). Espectro de masas: Obs. m/z 363,1284; Calc. m/z 363,1275; RMN de ¹H (DMSO-d₆): 10,5 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,3 (d, 3H).

Ejemplo 59. Isómero 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(*cis*-1,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



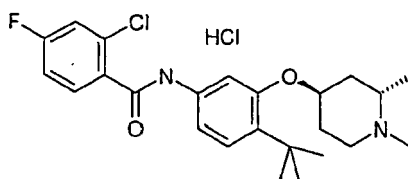
Combinar el isómero *cis* 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida (ejemplo 57, 0,26 g, 0,72 mmol), diclorometano (20 ml) y un 37 % de formaldehído acuoso (0,58 ml, 7,2 mmol) con agitación. Después de 10 min, añadir ácido acético glacial (0,08 ml, 1,44 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,23 g, 1,08 mmol). Después de 3 h, repartir entre una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml) y diclorometano (50 ml). Separar la capa orgánica, lavar con una disolución de NaCl acuoso, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (amoníaco 2 M/ metanol) al 10 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,46 g, 85 %). Espectro de masas: Obs. m/z 377,1443; Calc. m/z 377,1432; p.f.: 152 °C.

Ejemplo 60. Sal de cloruro de monohidrógeno del isómero *trans* 1 de la 2-cloro-N-[3-(1,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida



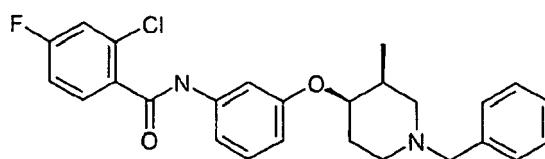
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 59, usando el isómero *trans* 1 de la N-[3-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida, (ejemplo 58), preparar el compuesto del título, purificar y convertir en la sal de cloruro de monohidrógeno para obtener el compuesto del título (39 %). p.f.: 145 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 377,1446; Calc. m/z 377,1432; RMN de ¹H (CDCl₃) de la base libre: 7,9 (s a, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,6 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,0 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,1 (d, 3H).

Ejemplo 61. Isómero *trans* 1 de la N-[4-terc-butil-3-(1,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida



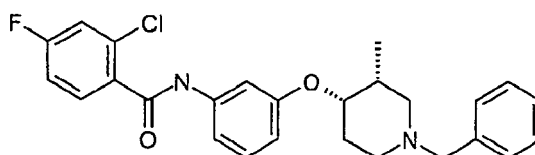
Usando una serie de procedimientos similares al de la preparación 79, ejemplo 58 y el ejemplo 60, usando el isómero *trans* 1 del éster *t*-butilico del ácido 4-(3-amino-6-*t*-butilfenoxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico, que se produce como un producto secundario minoritario en la preparación 36, preparar, aislar y convertir el compuesto del título en la sal de cloruro de monohidrógeno para obtener el compuesto del título (11 % de rendimiento). p.f.: 260 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 433,2070; Calc. m/z 433,2058; RMN de ^1H (CDCl_3) de la base libre: 7,8 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,1 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,1 (d, 3H).

Preparación 80. Isómero *cis* 1 de la N-[3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida



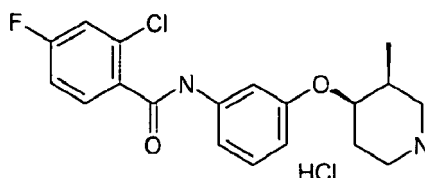
Combinar 3-(1-bencil-*cis*-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica (preparación 41, 0,80 g, 2,7 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo (0,625 g, 3,24 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente. Diluir con metanol y cargar la solución resultante en 2 columnas de SCX de 10 g. Lavar cada una con metanol (2 x 50 ml). Eluir el producto a partir de cada columna con amoníaco 2 M/ metanol (2 x 50 ml). Combinar y concentrar los eluyentes. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH_3 2 M/ metanol) al 5 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica (1,07 g, 87,7 %). Resolver usando una columna de 4,6 x 250 mm Chiralpak ADTM eluyendo a 1,0 ml/min con un 10 % de etanol absoluto/ 90 % de heptano con DMEA al 0,2 % para obtener el compuesto del título (0,524 g, 49,0 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 453,2 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,85 (s a, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,3 (m, 7H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).

Preparación 81. Isómero *cis* 2 de la N-[3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida



Resolver la mezcla de la preparación 80 usando una columna de 4,6 x 250 mm Chiralpak ADTM eluyendo a 1,0 ml/min con un 10 % de etanol absoluto/ 90 % de heptano con DMEA al 0,2 % para obtener el compuesto del título (0,492 g, 46,0 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 453,2 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,85 (s a, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,3 (m, 7H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).

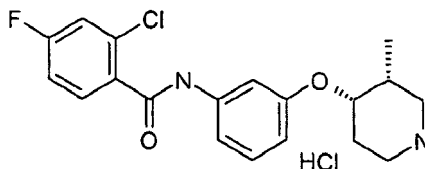
Ejemplo 62. Isómero *cis* 1 de la sal de cloruro de monohidrógeno de 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



Combinar el isómero *cis* 1 de la N-[3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 80, 0,52 g, 1,15 mmol), 1,2-dicloroetano (20 ml) y cloroformiato de 1-cloroetilo (1,24 ml, 11,5 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente y concentrar. Disolver el residuo en metanol (20 ml), agitar y calentar a reflujo. Después de 1,5 h, enfriar a temperatura ambiente. Cargar la mezcla de reacción en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con amoníaco 2 M/ metanol. Concentrar el eluyente. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH_3 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno y se convierte en la sal de cloruro de monohidrógeno para obtener el compuesto del

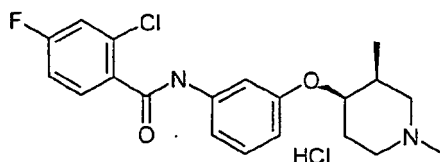
título (0,139 g, 33 %). Espectro de masas: obs. m/z 363,1292; calc. m/z 363,1275; Análisis calculado para $C_{19}H_{21}Cl_2F N_2 \cdot 0,35 H_2O$: C, 56,39; H, 5,38; N, 6,92. Encontrado: C, 56,43; H, 5,48; N, 6,73.

Ejemplo 63. Isómero *cis* 2 de la sal de cloruro de monohidrógeno de 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



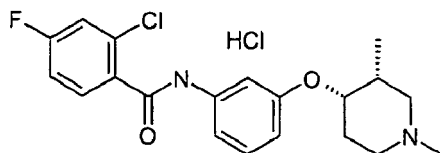
Disolver el isómero *cis* 2 de la N-[3-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 81, 0,49 g, 1,09 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y tratar con cloroformiato de 1-cloroetilo (1,18 ml, 10,9 mmol), calentar y agitar a reflujo. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta dar un aceite. Disolver el residuo en metanol (20 ml), calentar y agitar a reflujo. Después de 1,5 h, enfriar a temperatura ambiente. Cargar la mezcla de reacción en una columna de SCX (10 g); lavar con metanol, eluir con amoníaco 2 M/ metanol. Concentrar el eluyente. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH_3 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno y se convierte en la sal de cloruro de monohidrógeno para obtener el compuesto del título (0,156 g, 39 %). Espectro de masas: Obs. m/z 363,1281; Calc. m/z 363,1275; Análisis calculado para $C_{19}H_{21}Cl_2FN_2O_2 \cdot 0,9 H_2O$: C, 54,92; H, 5,53; N, 6,74. Encontrado: C, 54,89; H, 5,33; N, 6,63.

Ejemplo 64. Isómero *cis* 1 de la sal de cloruro de monohidrógeno de 2-cloro-N-[3-(1,3-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida



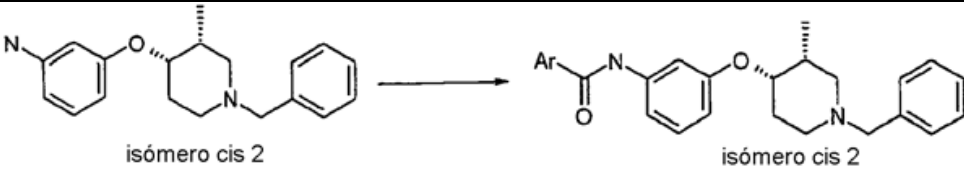
Combinar el isómero *cis* 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida (base libre de ejemplo 62, 0,10 g, 0,28 mmol), diclorometano (10 ml) y un 37 % de formaldehído (0,23 ml, 2,8 mmol), agitar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, añadir ácido acético glacial (0,024 ml, 0,42 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,09 g, 0,42 mmol). Después de 1,5 h, concentrar hasta dar un aceite. Disolver el residuo en metanol (10 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con amoníaco 2 M/ metanol. Concentrar el eluyente para obtener de la base libre del producto (0,103 g, 100 %). Disolver este material en 1:1 de diclorometano: éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico. Concentrar y secar al vacío para obtener el compuesto del título. Espectro de masas: Obs. m/z 377,1440; Calc. m/z 377,1432; RMN de 1H ($CDCl_3$) para la base libre: 7,9 (s a, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,3 (m, 5H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).

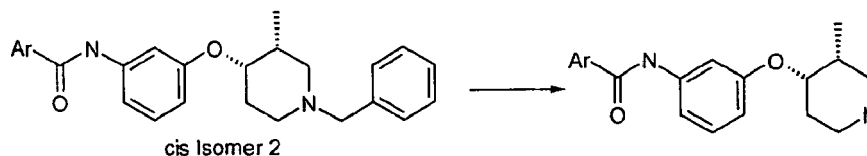
Ejemplo 65. Isómero *cis* 2 de la sal de cloruro de monohidrógeno de 2-cloro-N-[3-(1,3-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida



Combinar el isómero *cis* 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida (base libre del ejemplo 63, 0,10 g, 0,28 mmol), diclorometano (10 ml) y un 37 % de formaldehído (0,23 ml, 2,8 mmol), agitar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, añadir ácido acético glacial (0,024 ml, 0,42 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,09 g, 0,42 mmol). Después de 1,5 h, concentrar hasta dar un aceite. Disolver el residuo en metanol (10 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con amoníaco 2 M/ metanol. Concentrar el eluyente para obtener la base libre del producto (0,103 g, 100 %). Disolver este material en 1:1 de diclorometano: éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico. Concentrar y secar al vacío para obtener el compuesto del título. Espectro de masas: Obs. m/z 377,1448; Calc. m/z 377,1432; RMN de 1H ($CDCl_3$): 10,5 (s a, 1H), 10,4 (s a, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).

Usando procedimientos similares al de la preparación 80, usando el cloruro de Ar-acilo adecuado, preparar y aislar los compuestos análogos en forma de bases libres tal como se indica a continuación:

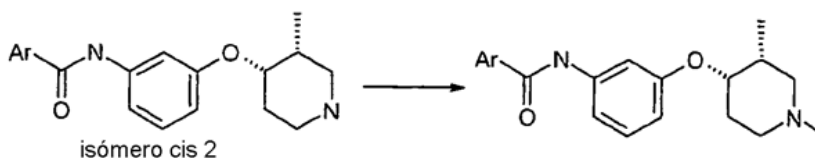
 isómero cis 2		
Prep.	Ar	Datos
82	2,4,6-trifluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): m/z = 455,3 (M+1); RMN de ^1H (CDCl ₃): 8,2 (s a, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,0 (dd, 1H), 6,7 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).
83	2,4-difluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): m/z = 437,3 (M+1); RMN de ^1H (CDCl ₃): 8,3 (d, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).
84	2-cloro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): m/z = 435,3 (M+1); RMN de ^1H (CDCl ₃): 7,85 (s a, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,35 (m, 10H), 7,0 (dd, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3H).
85	2-cloro-6-fluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): m/z = 453,2 (M+1); RMN de ^1H (CDCl ₃): 7,9 (s a, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,25 (m, 3H), 7,0 (m, 2H), 6,7 (dd, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,0 (d, 3).



Usando procedimientos similares al del ejemplo 63, preparar, aislar, y convertir los compuestos análogos en las sales de cloruro de monohidrógeno tal como se indica a continuación:

Ej.	Ar	Datos
66	2,4,6-trifluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): m/z = 365,2 (M+1); RMN de ^1H (CDCl ₃): 7,7 (s a, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,7 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 2,8 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 0,95 (d, 3H).
67	2,4-difluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 347,1583; Calc. m/z 347,1571; RMN de ^1H (DMSO-d ₆): 10,4 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).
68	2-cloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 345,1382; Calc. m/z 345,1370; RMN de ^1H (DMSO-d ₆): 10,5 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,2 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).
69	2-cloro-6-fluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 363,1293; Calc. m/z 363,1275; RMN de ^1H (DMSO-d ₆): 10,8 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).

5



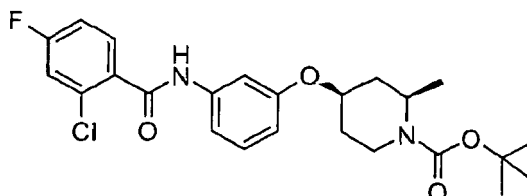
Usando procedimientos similares al del ejemplo 65, preparar, aislar, y convertir los compuestos análogos en las sales de cloruro de monohidrógeno tal como se indica a continuación:

Ej.	Ar	Datos
70	2,4,6-trifluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 379,1629; Calc. m/z 379,1633; RMN de ^1H (DMSO-d ₆): 10,8 (s a, 1H), 10,5 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).
71	2,4-difluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 361,1735; Calc. m/z 361,1728; RMN de ^1H (DMSO-d ₆): 10,6 (s a, 1H), 10,4 (s a, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).
72	2-cloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 359,1537; Calc. m/z 359,1526; RMN de ^1H (DMSO-d ₆): 10,7 (s a, 1H), 10,5 (s a, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,2 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).

(continuación)

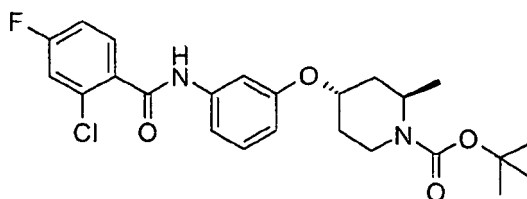
Ej.	Ar	Datos
73	2-cloro-6-fluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 377,1443; Calc. m/z 377,1432, RMN de ^1H (DMSO- d_6): 10,8 (s a, 1H), 10,6 (s a, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,0 (d, 3H).

Preparación 86. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



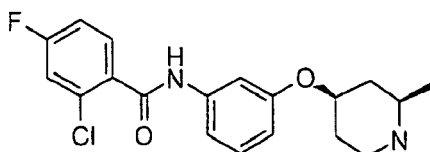
Combinar el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 39, 0,29 g), trietil-amina (95 mg) y cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo (0,201 g) en THF (10 ml) y agitar a temperatura ambiente. Después de 18 h, repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y secar al vacío para dar el compuesto del título (0,464 g). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 461 (M+1); RMN de ^1H (CDCl₃): 7,87(s a, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,02 (ddd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (d, J = 7,1 Hz, 3H). (archivo: mn4-a01246-76).

Preparación 87. Ej. 13 Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



Usando un procedimiento similar al de la preparación 86, usando el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenoxi)-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 40) da el compuesto del título. Espectro de masas (electronebulización) m/z = 463 (M+1); RMN de ^1H (CDCl₃): 8,12 (s a, 1H); 7,71 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H). (archivo: mn4-a01246-83).

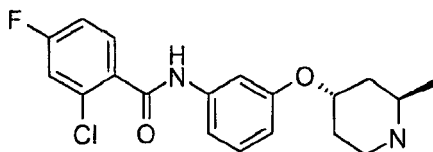
Ejemplo 74. Isómero 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(*cis*-2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



Añadir 0,7 ml de ácido clorhídrico conc. a una solución de isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 86, 0,464 g) en 20 ml de 1,4-dioxano y calentar a 100 °C durante 40 min. Repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice (10 g, disolvente: diclorometano-NH₃ 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (0,298 g). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 363 (M+1); RMN de ^1H (CDCl₃): 7,94 (s a, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,69 (a, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

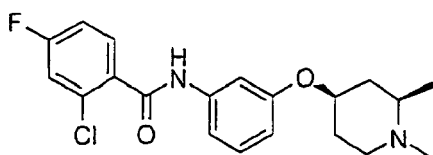
Disolver la benzamida (0,115 g) en diclorometano-metanol y añadir 0,31 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de ácido clorhídrico.

Ejemplo 75. Clorhidrato del isómero 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(*trans*-2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 74, usando el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-*trans*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 87), da el compuesto del título. Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 363$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,07 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

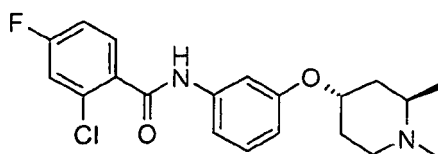
Ejemplo 76. Isómero 2 de la 2-cloro-N-[3-(1,*cis*-2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida



Mezclar el isómero 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida (ejemplo 74, 0,169 g), formaldehído (37 %, 0,2 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,138 g) y ácido acético (0,070 g) con diclorometano (10 ml) y agitar durante dos horas. Diluir con metanol (5 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con NH_3 2 M-metanol, evaporar para dar el compuesto del título (0,166 g, 94 %). Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 377$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,87 (s a, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,13 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H).

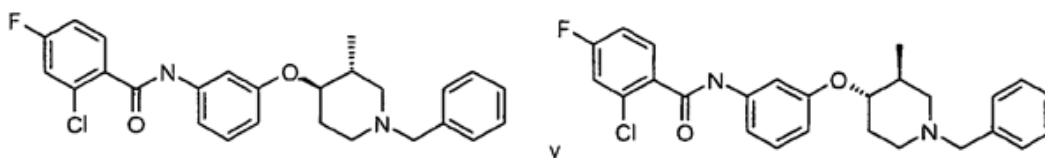
Disolver la benzamida (0,166 g) en diclorometano-metanol y añadir 0,44 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de ácido clorhídrico.

Ejemplo 77. Clorhidrato del isómero 2 de la 2-cloro-N-[3-(1,*trans*-2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 76, usando el isómero 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(*trans*-2-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida (ejemplo 75) da el compuesto del título: espectro de masas (electronebulización) $m/z = 377$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,07 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Preparación 88. N-[3-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida

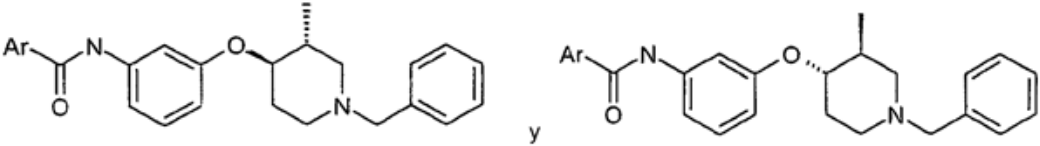


Calentar una solución de 3-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica (preparación 44, 0,220 g) y cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo (0,158 g) en 1,4-dioxano (10 ml) a reflujo durante 2 horas. Cargar la mezcla de reacción en una columna de SCX (10 g) y lavar la columna con metanol. Eluir el producto con NH_3 2 N-metanol y evaporar para dar el compuesto del título (0,324 g): RMN de ^1H (CDCl_3): 7,97 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). (archivo: mn4-a01246-93)

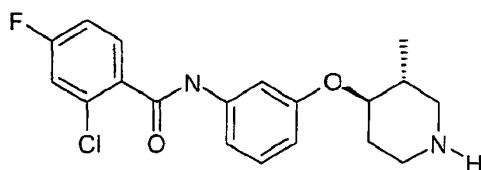
Aislar el producto usando una columna quiral (Chiralpak AD 4,63.250 mm, eluyente: 10 % de IPA, 90 % de heptano con DMEA al 0,2 %) para dar el isómero 1 (58 mg, 99 % de ee) y el isómero 2 (48 mg, 97 % de ee).

Usando un procedimiento similar al de la preparación 88, usando 3-(1-bencil-*trans*-3-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina racémica (preparación 44) y el cloruro de Ar-acilo adecuado, preparar los compuestos de base libre análogos que se indican a continuación:

5

		
Prep.	Ar	Datos
89	2,4,6-tricloro-fenilo, racémica 6	espectro de masas (electropulverización) m/z = 503 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,46 (s a, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
90	2,4,6-trifluoro-fenilo, racémica	RMN de ^1H (CDCl_3): 7,59 (s a, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,75 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
91	2-cloro-6-fluoro-fenilo, racémica	RMN de ^1H (CDCl_3): 7,53 (s a, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,25 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 78. Isómero 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida

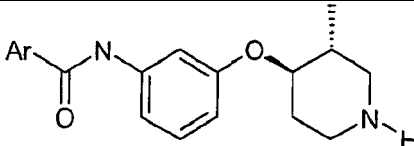


Combinar el isómero 1 de la N-[3-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 88, 58 mg) y cloroformiato de 1-cloroetilo (183 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y someter a reflujo. Después de 1 h, diluir la mezcla de reacción con metanol y cargar en una columna de SCX (10 g) y lavar la columna con metanol. Eluir el producto con NH_3 2 N-metanol, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice (10 g, disolvente: diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (43 mg). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 363 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,90 (s a, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Disolver la benzamida (13,2 mg) en diclorometano-metanol y añadir 0,04 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de ácido clorhídrico.

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 78, preparar los compuestos análogos y sus sales de clorhidrato tal como se indica a continuación:

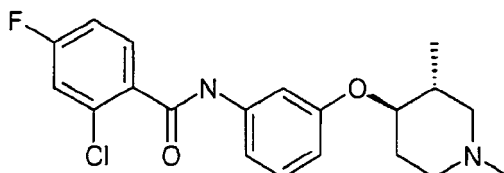
20

		
Ej.	Ar	Datos
79	isómero 2 del 2-cloro-4-fluorofenilo	espectro de masas (electronebulización) m/z = 363 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 7,84 (s a, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
80	isómero 2 del 2,4,6-triclorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 413 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,74 (s a, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,30. (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
81	isómero 2 del 2,4,6-trifluorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 365 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,64 (s a, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,76 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,03 (a, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(continuación)

Ej.	Ar	Datos
82	isómero 2 del 2-cloro-6-fluoro	espectro de masas (electropulverización) $m/z = 363$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,57 (s a, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

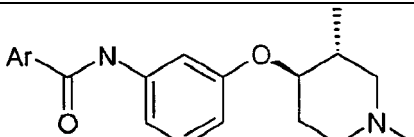
Ejemplo 83. Isómero 1 de la 2-cloro-N-[3-(1,3-dimetil-piperidin-4-*trans*-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida



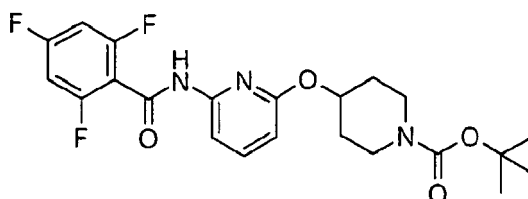
- 5 Mezclar el isómero 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[3-(3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida (ejemplo 78, 30 mg), formaldehído (37 %, 25 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (23 mg) y ácido acético (13 mg) con diclorometano (5 ml) y agitar durante una noche. Diluir con metanol y cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con NH_3 2 M-metanol, evaporar para dar el compuesto del título (23,2 mg). Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 377$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,84 (s a, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Disolver la benzamida (23,2 mg) en diclorometano-metanol y añadir 0,062 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de ácido clorhídrico.

- 15 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 83, preparar los compuestos análogos y sus mono-clorhidratos tal como se indica a continuación:

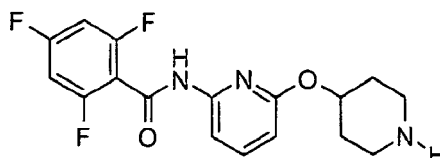
		
Ej.	Ar	Datos
84	isómero 2 del 2-cloro-4-fluoro (base libre)	espectro de masas (electronebulización) $m/z = 377$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 7,88 (s a, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
85	isómero 2 del 2,4,6-tricloro (base libre) LY 675527	espectro de masas (electronebulización) $m/z = 427$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 7,98 (s a, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
86	isómero 2 del 2,4,6-trifluoro (base libre)	espectro de masas (electronebulización) $m/z = 379$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 7,84 (s a, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,73 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
87	isómero 2 del 2-cloro-6-fluorofenilo (base libre) LY 675529	espectro de masas (electronebulización) $m/z = 377$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 7,81 (s a, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Preparación 92. éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2,4,6-trifluoro-benzoilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-carboxílico



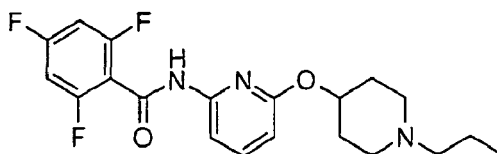
Añadir cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoilo (1,64 g, 8,42 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (preparación 71, 2,06 g, 7,02 mmol) en trietil-amina (1,066 g, 1,5 ml, 10,53 mmol) y THF (70 ml). Calentar a 40 °C durante una noche. Diluir la mezcla con acetato de etilo, lavar con HCl 0,1 N, disolución de NaHCO₃ saturado y una disolución de NaCl saturado secuencialmente. Secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo al 14 % en hexanos proporciona 2,482 g (78 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 452,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 8,01 (s, a, 1H), 7,87 (d, a, 1H), 7,67 (t, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,74 (m 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 84. 2,4,6-trifluoro-N-[6-(piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



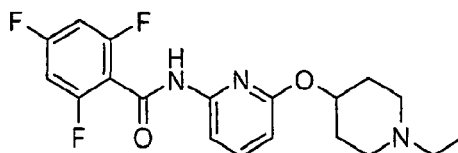
Añadir ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2,4,6-trifluoro-benzoilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (preparación 92, 2,482 g, 5,5 mmol) en dicloruro de metileno (50 ml) y agitar durante 30 min. Eliminar los compuestos volátiles, disolver el residuo en dicloruro de metileno, ajustar el pH > 11 con NaOH 1 N, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La recrystalización (etanol-H₂O) proporciona 1,625 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Concentrar las aguas madre y purificar adicionalmente por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 5,5 % en CH₂Cl₂) para proporcionar otros 200 mg (94 % de rendimiento total) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 352,0 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 8,35 (a, 1H), 7,68 (d, a, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,34 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,46 (m, 3H).

Ejemplo 85. 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-propil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



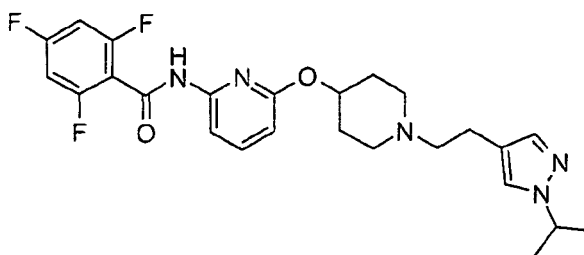
Combinar 2,4,6-trifluoro-N-[6-(piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 84, 250 mg, 0,71 mmol), propionaldehído (124 mg, 2,14 mmol), ácido acético (85 mg, 1,42 mmol), tamiz molecular 4A (0,4 g) y THF (6 ml), agitar durante 15 min. A continuación, añadir NaBH(tri-acetato) en porciones y agitar durante 3 h. Interrumpir la reacción con NaOH 0,1 N, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 5 % en dicloruro de metileno proporciona 192 mg (69 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 394,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 8,00 (s, a, 1H), 7,84 (d, a, 1H), 7,64 (t, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,92 (t, 3H). Sal de clorhidrato: Análisis calculado para C₂₀H₂₂F₃N₃O₂·HCl·0,25 H₂O: C, 55,30; H, 5,45; N, 9,67. Encontrado: C, 55,13; H, 5,36; N, 9,61.

Ejemplo 86. 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



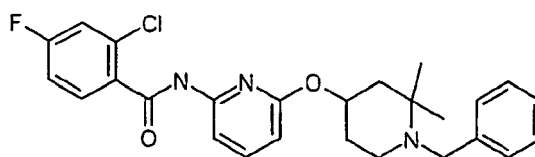
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 85, usando acetaldehído proporciona el compuesto del título (36 %): espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 380,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 8,00 (s, a, 1H), 7,85 (d, a, 1H), 7,65 (t, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,46 (c, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,12 (t, 3H). Sal de clorhidrato: Análisis calculado para C₁₉H₂₀F₃N₃O₂·HCl: C, 54,88; H, 5,09; N, 10,10. Encontrado: C, 54,58; H, 5,07; N, 10,21.

Ejemplo 87. 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-[2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etil]-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



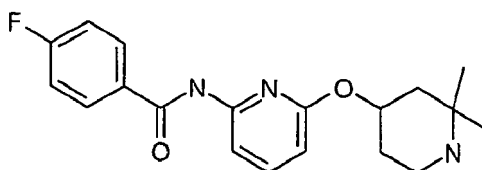
Combinar 2,4,6-trifluoro-N-[6-(piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 84, 250 mg, 0,71 mmol), NaHCO₃ (96 mg, 1,14 mmol), KI (24 mg, 0,14 mmol) y DMF (5 ml). Añadir éster 2-(isopropil-1H-pirazol-4-il)-etílico del ácido metanosulfónico (214 mg, 0,92 mmol) gota a gota a la mezcla anterior y a continuación calentar a 80 °C durante una noche. Interrumpir la reacción con una disolución de NaOH 0,1 N, extraer con éter/ etilacetato (8:1) tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con metanol al 3–4 % en dicloruro de metileno proporciona 96 mg (28 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 488,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 8,04 (s, a, 1H), 7,86 (d, a, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,45 (sept., 1H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,49 (d, 6H). Sal de clorhidrato: Análisis calculado para C₂₅H₂₈F₃N₅O₂•HCl•0,5 H₂O: C, 56,34; H, 5,67; N, 13,14. Encontrado: C, 56,35; H, 5,58; N, 12,96.

Preparación 93. N-[6-(1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida



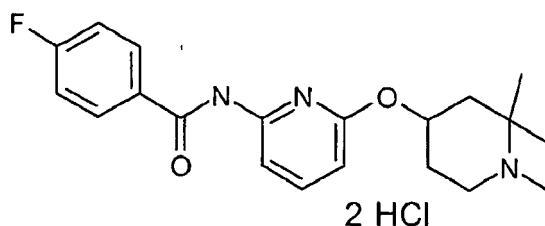
Combinar 6-(1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 66, 0,537 g, 1,72 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (0,20 g, 1,04 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 1,5 h, enfriar a temperatura ambiente y concentrar. Disolver el residuo en metanol (10 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g); lavar con metanol (2 x 50 ml); eluir el producto con amoniaco 2 M/ metanol (2 x 50 ml). Concentrar el eluyente. Purificar la mezcla en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de hexano: acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,056 g 11,5 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 468,2 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 8,3 (s a, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (dd, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,1 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,2 (d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (s, 3H).

Ejemplo 88. N-[6-(2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida



Combinar N-[6-(1-bencil-2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 93, 0,056 g, 0,12 mmol), etanol (5 ml), paladio al 10 %/ carbono (0,01 g) y formiato amónico (0,064 g, 1,2 mmol), agitar y calentar hasta 80 °C. Después de 16 h, enfriar a temperatura ambiente. Filtrar a través de Celite, aclarando con etanol. Concentrar el filtrado. Disolver el residuo en metanol (10 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g); lavar con metanol (2 x 50 ml); eluir el producto con amoniaco 2 M/ metanol (2 x 50 ml). Concentrar el eluyente para obtener el compuesto del título (0,042 g, 100 %): Espectro de masas (electronebulización): m/z = 344,2 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 8,2 (s a, 1H), 7,9 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,5 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (dd, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,25 (s, 6H).

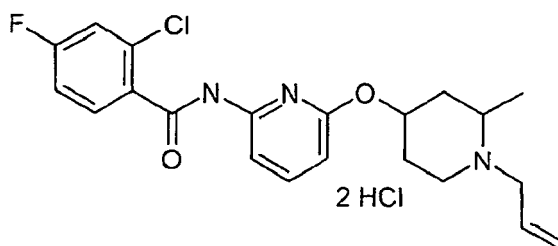
Ejemplo 89. Sal de cloruro de dihidrógeno de la 4-fluoro-N-[6-(1,2,2-trimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



5 Combinar N-[6-(2,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida (ejemplo 88, 0,042 g, 0,12 mmol), diclorometano (5 ml) y un 37 % de formaldehído acuoso (0,10 ml, 1,22 mmol) con agitación. Después de 5 min, añadir ácido acético glacial (0,02 ml, 0,30 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,033 g, 0,16 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, concentrar. Disolver el residuo en metanol (10 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g); lavar con metanol (2 x 50 ml); eluir el producto con amoniaco 2 M/ metanol (2 x 50 ml). Concentrar el eluyente hasta dar un aceite. Disolver el aceite en éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico (0,24 ml, 0,24 mmol). Concentrar y secar al vacío para obtener el compuesto del título (0,041 g, 79 %). p.f.: 145 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 358,1915; Calc. m/z 358,1931; RMN de ^1H (CDCl_3) para la base libre: 8,1 (s a, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,4 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,8 (m, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,1 (s, 3H).

10

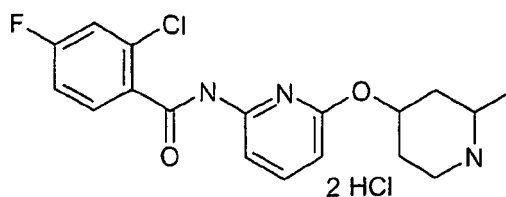
Preparación 94. N-[6-(1-alil-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida



15 Usando un procedimiento similar al de la preparación 93, usando 6-(1-alil-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina, el producto se prepara y se aísla. El compuesto del título se obtiene convirtiendo el producto aislado en la sal de cloruro de dihidrógeno usando HCl 2 M en éter dietílico (69 %). Espectro de masas: Obs. m/z 404,1557; Calc. m/z 404,1541; RMN de ^1H (CDCl_3) en forma de base libre: 8,2 (s a, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,0 (m, 1H), 5,2 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,2 (d, 3H).

20

Ejemplo 90. Sal de cloruro de dihidrógeno de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida

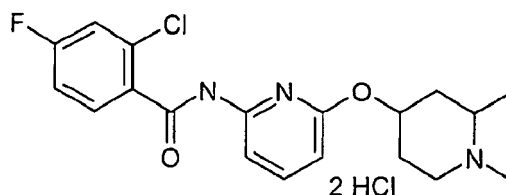


25 Combinar N-[6-(1-alil-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 94, 0,45 g, 1,11 mmol), etanol (9 ml), agua (1 ml) y clorotris(trifenilfosfina)-rodio (I) (0,01 g, 0,011 mmol) agitar y calentar a reflujo. Separar por destilación aproximadamente 5 ml de disolvente. Añadir más etanol (4 ml), agua (1 ml) y catalizador (0,005 g) y separar por destilación otros 5 ml de disolvente. Repetir 4 veces. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y cargar en una columna de SCX (10 g). Lavar con metanol (2 x 50 ml). Eluir el producto con amoniaco 2 M/ metanol (2 x 50 ml). Concentrar el eluyente. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (amoniaco 2 M/ metanol) al 10 %/ diclorometano para obtener el compuesto del título como una base libre (0,07 g, 18 %). Disolver el aceite en éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno 1 M en dietilo. Concentrar y secar al vacío para obtener el compuesto del título. Espectro de masas: Obs. m/z 364,1243; Calc. m/z 364,1228; RMN de ^1H (CDCl_3) como el base libre: 8,4 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (s a, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,2 (m, 1H), 1,15 (d, 3H).

30

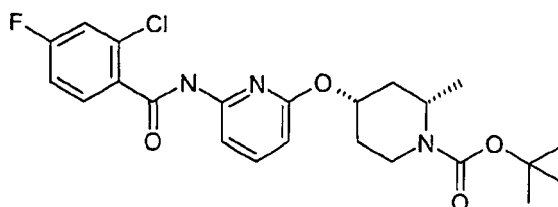
35

Ejemplo 91. Sal de cloruro de dihidrógeno de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(1,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



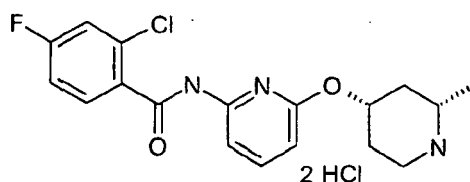
5 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 89, el compuesto del título se preparó, se aisló y se convirtió en la sal de cloruro de dihidrógeno (90 %) Espectro de masas: Obs. m/z 378,1400; Calc. m/z 378,1385; RMN de ^1H (CDCl_3) como el base libre: 8,2 (s a, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,9 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,2 (d, 3H).

Preparación 95. Isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-iloxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico



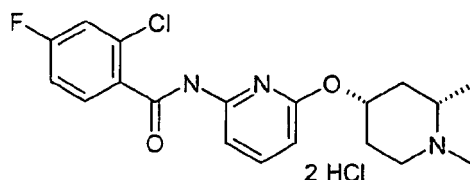
10 Combinar el isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 63, 0,025 g, 0,08 mmol), cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo (0,10 g, 0,52 mmol), trietil-
15 amina (0,10 ml, 0,69 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml), agitar y calentar a reflujo. Después de 3 h, enfriar a temperatura ambiente, diluir con metanol (10 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g). Lavar con metanol (2 x 25 ml). Eluir el producto con amoníaco 2 M/ metanol (2 x 25 ml). El eluyente se concentra para dar el compuesto en bruto del título. Espectro de masas (electronebulización): m/z = 364,1 ($M+1$ -100) pérdida de t-BOC a partir del precursor. Usar sin una caracterización adicional en la etapa siguiente.

Ejemplo 92. Isómero *cis* 1 de la sal de cloruro de dihidrógeno de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



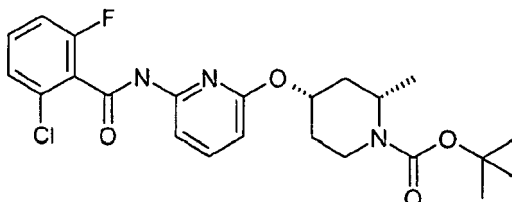
20 Combinar el isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-iloxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 95, 0,20 g, 0,43 mmol), tolueno (20 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,0 g, 5,26 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente, diluir con metanol (5 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g). Lavar con metanol (2 x 25 ml), eluir con NH_3 2 M/ metanol (2 x 25 ml). Concentrar el eluyente para dar el producto en bruto. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (amoníaco 2 M/ metanol) al 10 %/ diclorometano para obtener el
25 compuesto del título como una base libre (0,12 g, 77 %). Disolver en éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico. Concentrar y secar al vacío para obtener el compuesto del título. Espectro de masas: Obs. m/z 364,1232; Calc. m/z 364,1228; RMN de ^1H (CDCl_3): 8,4 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).
30

Ejemplo 93. Isómero *cis* 1 de la sal de cloruro de dihidrógeno de la 2-cloro-N-[6-(1,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida



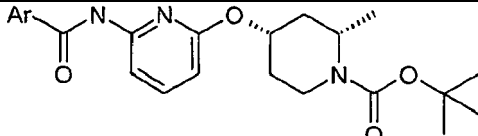
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 89, usando el isómero *cis* 1 de la sal de cloruro de dihidrógeno de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 92), el compuesto del título se preparó, se aisló y se convirtió en la sal de cloruro de dihidrógeno (70 %). Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 378,1$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3) de la base libre: 8,2 (s a, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

Preparación 96. Isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-iloxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico

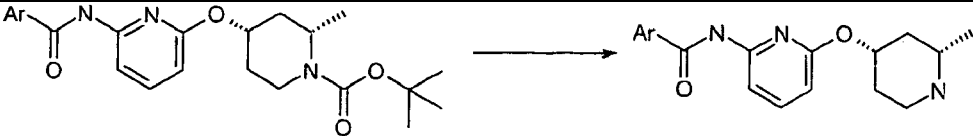


Combinar el isómero *cis* 1 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 63, 0,286 g, 0,93 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), trietil-amina (0,16 ml, 1,12 mmol) y cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoilo (0,215 g, 1,12 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, repartir entre agua (50 ml) y 4:1 de hexano: acetato de etilo (100 ml). Separar la capa acuosa y lavar con 4:1 de hexano: acetato de etilo (50 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título (0,53 g, > 100 %). Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 462,3$ ($M-1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,9 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,5 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

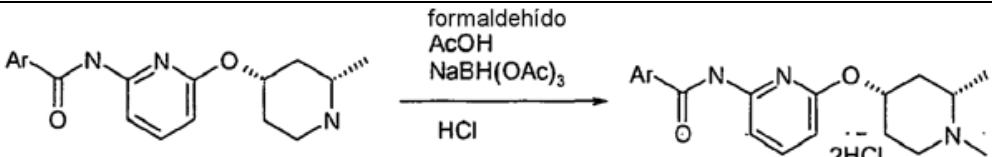
Usando un procedimiento similar al de la preparación 96, usando el Ar-acilcloruro adecuado, preparar y aislar los compuestos análogos tal como se indica a continuación:

		
Prep.	Ar	Datos
97	2,4,6-tricloro-fenilo	RMN de ^1H (CDCl_3): 2,8 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,45 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (d, 3H).
98	2,6-dicloro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 478,3$ ($M-1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,85 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).
99	2-bromo-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 488,3$ ($M-1$); 490,3 ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,0 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).
100	2,4,6-trifluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 464,4$ ($M-1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,95 (s a, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).
101	4-fluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 428,3$ ($M-1$); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,15 (m, 1H), 7,9 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,5 (d, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (d, 3H).
102	2,4-difluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 446,4$ ($M-1$).
103	2,6-difluoro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 446,4$ ($M-1$)
104	2-cloro-fenilo	Espectro de masas (electronebulización): $m/z = 444,3$ ($M-1$)

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 92, usando las preparaciones 97 – 104, preparar, aislar, y convertir los compuestos análogos en sus sales de cloruro de dihidrógeno tal como se indica a continuación:

		
Ej.	Ar	Datos
94	2,4,6-tricloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 414,0522; Calc. m/z 414,0543; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 9,41 (s a, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,5 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,1 (m, 1H), 1,08 (d, 3H).
95	2,6-dicloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 380,0931; Calc. m/z 380,0932; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 10,16 (s a, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,01 (m, 4H).
96	2-bromo-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 390,0820; Calc. m/z 390,0817; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,64 (s a, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,3 (s a, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,08 (d, 3H).
97	2,4,6-trifluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 366,1429; Calc. m/z 366,1429; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,59 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,8 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,11 (d, 3H).
98	4-fluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 330,1614; Calc. m/z 330,1618; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,24 (s a, 1H), 7,88 (dd, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,19 (dd, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,4 (s a, 1H), 1,2 (m, 1H), 1,15 (d, 3H).
99	2,4-difluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 348,1540; Calc. m/z 348,1523; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,68 (d a, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,39 (s a, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).
100	2,6-difluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 348,1525; Calc. m/z 348,1523; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 9,08 (s a, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,02 (dd, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 1,05 (d, 3H).
101	2-cloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 346,1325; Calc. m/z 346,1322; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,46 (s a, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,46 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,35 (s a, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,1 (d, 3H).
102	2-cloro-6-fluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 364,1233; Calc. m/z 364,1228; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 10,05 (s a, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,95 (s a, 1H).

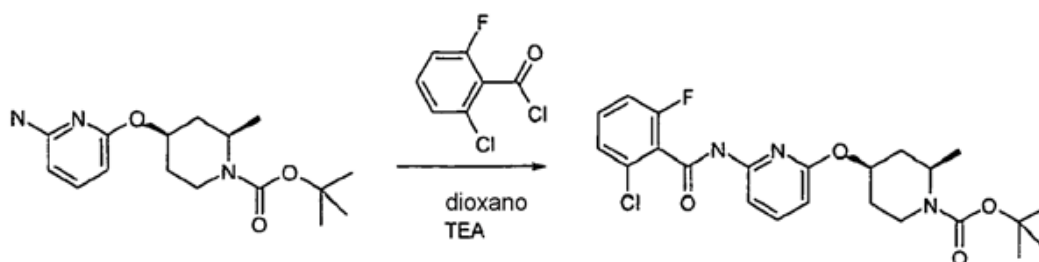
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 89, usando los compuestos de ejemplos –94 – 102, preparar, aislar, y convertir los compuestos análogos en sus sales de cloruro de dihidrógeno tal como se indica a continuación:

		
Ej.	Ar	Datos
103	2,4,6-tricloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 428,0693; Calc. m/z 428,0699; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 7,88 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (c, 1H), 1,13 (d, 3H).
104	2,6-dicloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 394,1102; Calc. m/z 394,1089; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 7,89 (d, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,48 (c, 1H), 1,14 (d, 3H).
105	2-bromo-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 404,0959; Calc. m/z 404,0974; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,03 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,44 (c, 1H), 1,17 (d, 3H).
106	2,4,6-trifluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 380,1582; Calc. m/z 380,1586; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 7,98 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,78 (dd, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,43 (c, 1H), 1,15 (d, 3H).

(continuación)

Ej.	Ar	Datos
107	4-fluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 344,1777; Calc. m/z 344,1774; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,15 (s a, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,19 (dd, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,46 (c, 1H), 1,14 (d, 3H).
108	2,4-difluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 362,1686; Calc. m/z 362,1680; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,70 (d a, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,12 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,45 (c, 1H), 1,16 (d, 3H).
109	2,6-difluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 362,1683; Calc. m/z 362,1680; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 7,99 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,02 (dd, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,42 (c, 1H), 1,15 (d, 3H).
110	2-cloro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 360,1478; Calc. m/z 360,1479; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,18 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,49 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,42 (c, 1H), 1,15 (d, 3H).
111	2-cloro-6-fluoro-fenilo	Espectro de masas: Obs. m/z 378,1385; Calc. m/z 378,1385; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 7,94 (s a, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,43 (c, 1H), 1,13 (d, 3H).

Preparación 105. Isómero 2 del éster terc-butilico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-iloxi]-2-*cis*-metil-piperidina-1-carboxílico

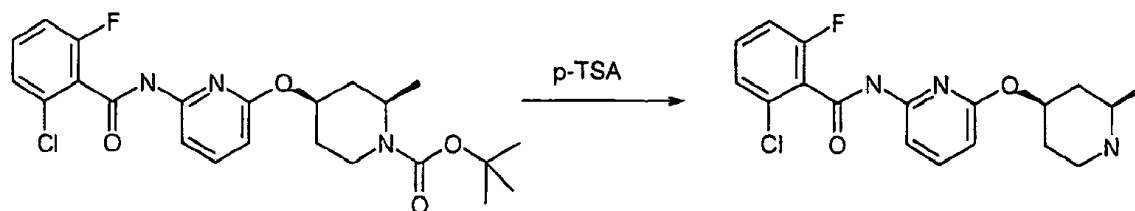


5

10

Combinar el isómero *cis* 2 del éster terc-butilico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 64, 0,35 g, 1,14 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), trietil-amina (0,5 ml, 6,8 mmol) y cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoilo (0,35 g, 1,81 mmol), agitar y calentar a 80 °C. Después de 2 h, enfriar a temperatura ambiente, repartir entre agua (50 ml) y 4:1 de hexano: acetato de etilo (100 ml). Separar la capa acuosa y lavar con 4:1 de hexano: acetato de etilo (50 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título (0,53 g, 100 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 462,0 (M-1).

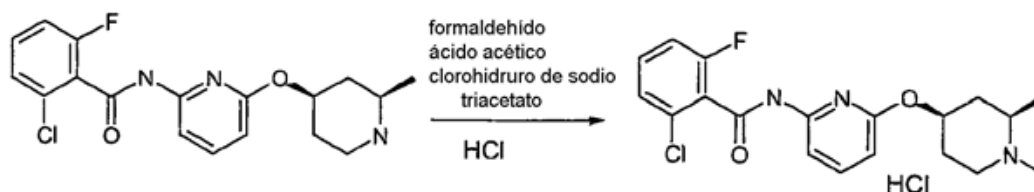
Ejemplo 112. Isómero *cis* 2 de la 2-cloro-6-fluoro-N-[6-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



15

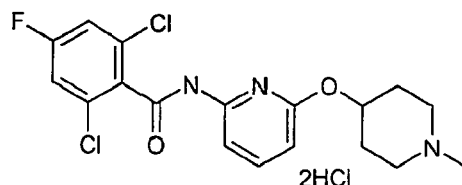
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 92, usando el éster terc-butilico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-iloxi]-2-metil-piperidina-1-carboxílico, la preparación 105, el compuesto del título se preparó y a continuación se usó tal cual en la etapa siguiente: Espectro de masas (electronebulización): m/z = 364,1 (M+1).

Ejemplo 113. Sal de cloruro de dihidrógeno de la isómero *cis* 2 de la 2-cloro-N-[6-(1,2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-6-fluoro-benzamida



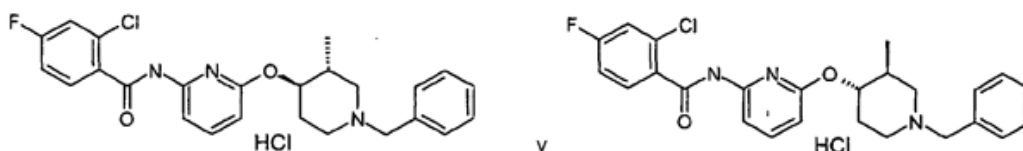
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 89, usando el isómero *cis* 2 de la 2-cloro-6-fluoro-N-[6-(2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 112), el compuesto del título se preparó, se aisló y se convirtió en la sal de cloruro de dihidrógeno. Espectro de masas: Obs. m/z 378,1376; Calc. m/z 378,1385; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 7,9 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,44 (c, 1H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 114. Sal de cloruro de dihidrógeno de la 2,6-dicloro-4-fluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



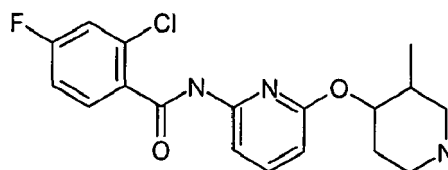
Combinar 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 0,15 g, 0,72 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y cloruro de 2,6-dicloro-4-fluoro-benzoílo (0,18 g, 0,79 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 3 h, enfriar a temperatura ambiente, cargar en una columna de SCX (10 g). Lavar con metanol (2 x 50 ml), eluir con NH_3 2 M/ metanol (2 x 50 ml). Concentrar el eluyente para dar el producto en bruto. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (amoníaco 2 M/ metanol) al 5 %/ diclorometano para obtener 0,12 g (42 %) del compuesto del título como una base libre. Disolver en éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico. Concentrar y secar al vacío para obtener el compuesto del título. p.f. = 264; Espectro de masas: Obs. m/z 398,0834; Calc. m/z 398,0838; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 7,81 (d, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Preparación 106. N-[6-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida

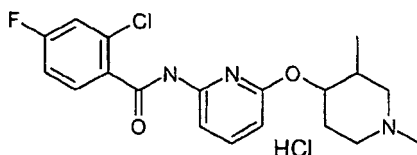


Usando un procedimiento similar a 54, usando 6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 44) y usando hidruro de litio y aluminio en lugar de borohidruro de sodio, la mezcla racémica del título se prepara, se aísla y se convierte en la sal de cloruro de monohidrógeno. p.f. = 170 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 454,1719; Calc. m/z 454,1697; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,19 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,93 (d, 3H).

Ejemplo 115. 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida

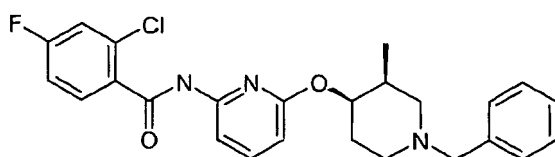


Usando un procedimiento similar al del ejemplo 62, usando N-[6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 106), el compuesto del título se preparó y se usó en forma bruta en la siguiente reacción. Espectro de masas (electronebulización): m/z = 364,1 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 116. 2-cloro-N-[6-(1,3-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida

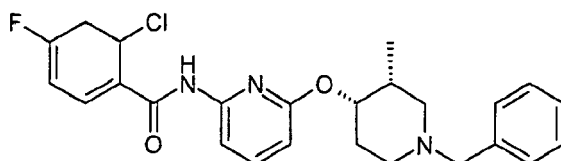
5 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 89, usando 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 115), preparar, aislar y convertir el compuesto del título en la sal de cloruro de monohidrógeno. p.f. = 155–160 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 378,1394; Calc. m/z 378,1385; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,20 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,96 (d, 3H).

Preparación 107. Isómero *cis* 1 de la N-[6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida

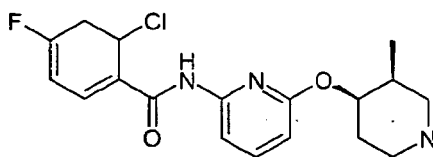


10 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 114 y el isómero *cis* 1 de la 6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 41), preparar y aislar el compuesto del título (89 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 454,2 (M+1); 8,20 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,08 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,96 (d, 3H).

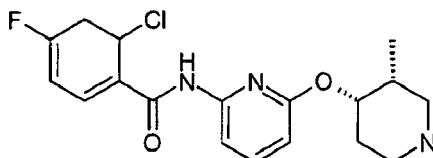
15 Preparación 108. Isómero *cis* 2 de la N-[6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida



20 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 114 y el isómero *cis* 2 de la 6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 41), preparar y aislar el compuesto del título (98 %). Espectro de masas (electronebulización): m/z = 454,2 (M+1); 8,20 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,08 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,96 (d, 3H).

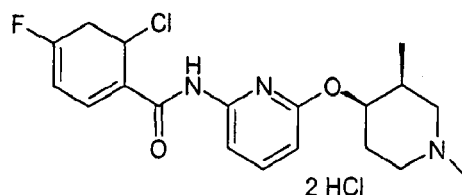
Ejemplo 117. Isómero *cis* 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida

25 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 62, usando el isómero *cis* 1 de la N-[6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 107), preparar el compuesto del título y usar éste en forma bruta en la siguiente reacción.

Ejemplo 118. Isómero *cis* 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida

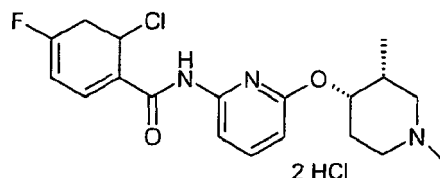
30 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 62, usando el isómero *cis* 2 de la N-[6-(1-bencil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida (preparación 108), preparar el compuesto del título y usar éste en forma bruta en la siguiente reacción

Ejemplo 119. Sal de cloruro de dihidrógeno del isómero *cis* 1 de la 2-cloro-N-[6-(1,3-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida



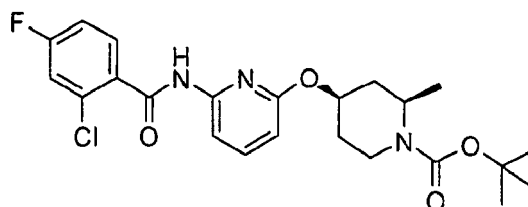
5 Usando el procedimiento del ejemplo 89, usando el isómero *cis* 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 118), preparar, aislar y convertir el compuesto del título en la sal de cloruro de dihidrógeno (70 %). p.f. = 238 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 378,1387; Calc. m/z 378,1385; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,20 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 0,95 (d, 3H).

10 **Ejemplo 120.** Sal de cloruro de dihidrógeno del isómero *cis* 2 de la 2-cloro-N-[6-(1,3-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida



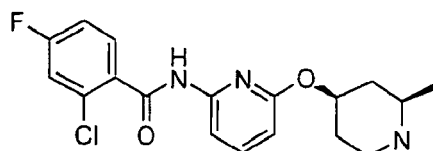
15 Usando el procedimiento del ejemplo 89, y usando el isómero *cis* 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 118), preparar, aislar y convertir el compuesto del título en la sal de cloruro de dihidrógeno (73 %). p.f. = 238 °C; Espectro de masas: Obs. m/z 378,1387; Calc. m/z 378,1385; RMN de ^1H (CDCl_3) para base libre: 8,20 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 0,95 (d, 3H).

Preparación 109. Isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)-piridin-2-iloxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico



20 Combinar el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)-piridin-2-iloxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 64, 0,714 g) y cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (0,493 g) en 1,4-dioxano (20 ml) y calentar. Después de 2,5 h, repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente, para dar el compuesto del título (0,678 g). Espectro de masas (electropulverización) m/z = 464 (M+1);
25 RMN de ^1H (CDCl_3): 8,45 (a, 1H), 7,89(d a, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (ddd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,12 (ddd, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (d, 3H).

Ejemplo 121. Isómero 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(*cis*-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida

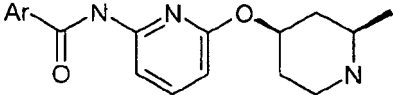


30 Añadir 1 ml de ácido clorhídrico conc. a una solución del isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-fluorobenzoilamino)-piridin-2-iloxi]-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 109, 0,678 g) en 20 ml de 1,4-dioxano y calentar a 100 °C. Después de 40 min, repartir entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente, para dar el compuesto del título (0,53 g). Espectro de masas (electropulverización) m/z = 364 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,53 (s a, 1H), 7,84 (d a, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,10 (ddd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,75 (a, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,19 (m,
35

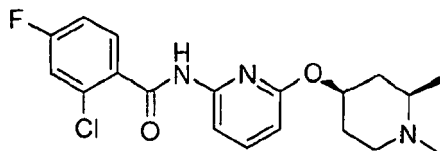
1H), 1,12 (d, 3H).

Disolver la benzamida (0,140 g) en diclorometano–metanol y añadir 0,38 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de cloruro de hidrógeno.

- 5 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 121, usando el isómero 2 del éster terc–butílico del ácido 4–[6–(Ar–acilamino)–piridin–2–iloxi]–*cis*–2–metil–piperidina–1–carboxílico adecuado, preparar los compuestos análogos y sus mono–clorhidratos tal como se indica a continuación:

		
Ej.	Ar	Datos base libre
122	2–bromofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 390 (M+1), 392 (M+2+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,91 (d a, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,98 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
123	2–clorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 346 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 9,25 (a, 1H), 7,88 (d a, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,46 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,50 (a, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
124	4–fluorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 330 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,17 (a, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,45 (a, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
125	2,4–difluoro–fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 348 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,69 (d a, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,40 (br. 1H), 1,21 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
126	2,6–difluoro–fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 348 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,98 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,30 (br. 1H), 1,11 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
127	2,4,6–nifluoro–fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 366 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 9,22 (s a, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
128	2,6–dicloro–fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 380 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,00 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (m, 1H).
129	2,4,6–triclorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 414 (M+), 416 (M+2); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,94 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
130	2–cloro–6–fluorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 364 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,93 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

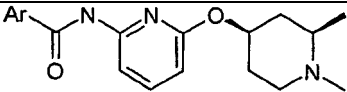
Ejemplo 131. Isómero 2 de la 2–cloro–N–[6–(1,*cis*–2–dimetil–piperidin–4–iloxi)–piridin–2–il]–4–fluoro–benzamida



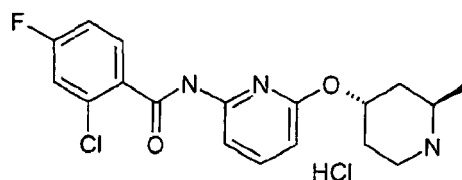
- 10 Combinar el isómero 2 de la 2–cloro–4–fluoro–N–[6–(*cis*–2–metil–piperidin–4–iloxi)–piridin–2–il]–benzamida (ejemplo 121, 0,150 g), formaldehído (37 %, 0,3 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,114 g) y ácido acético (0,062 g) con diclorometano (10 ml) y agitar durante una noche. Diluir con metanol (5 ml) y cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir el producto con NH₃ 2 M–metanol, evaporar para dar el compuesto del título (0,156 g, 100 %). Espectro de masas (electropulverización) m/z = 378 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 8,20 (s a, 1H), 7,84 (d a, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,79 (a, 1H), 1,51 (c, 1H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
- 15

Disolver la benzamida (0,156 g) en diclorometano–metanol y añadir 0,41 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de cloruro de hidrógeno.

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 131, usando el isómero 2 de la Ar-N-[6-(1,*cis*-2-dimetil-piperidin-4-ilo)-piridin-2-il]amida adecuado, preparar los compuestos análogos y sus mono-clorhidratos tal como se indica a continuación:

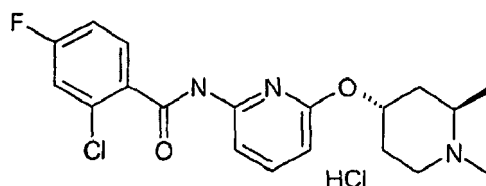
		
Ej.	Ar	Datos base libre
132	2-bromofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 404 (M+1), 406 (M+2+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,01 (s a, 1H), 7,86 (d a, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,13 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
133	2-clorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 360 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,21 (s a, 1H), 7,86 (d a, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 6,48 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,1 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
134	4-fluorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 344 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,15 (s a, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
135	2,4-difluoro-fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 362 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,69 (d a, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,16 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
136	2,6-difluoro-fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 362 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,80 (s a, 1H), 7,86 (d a, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
137	2,4,6-trifluoro-fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 380 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 8,00 (s a, 1H), 7,83 (d a, 1H), 7,63 (t, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). (archivo: mn4-a01245-163 400).
138	2,6-dicloro-fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 394 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,89 (d, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,49 (m, 3H), 6,51 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,13 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
139	2,4,6-tricloro-fenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 428 (M+), 416 (M+2); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,86 (d, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
140	2-cloro-6-fluorofenilo	espectro de masas (electropulverización) m/z = 378 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,99 (s a, 1H), 7,86 (d a, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,10 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

- 5 **Ejemplo 141.** Sal de cloruro de hidrógeno del isómero 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(*trans*-2-metil-piperidin-4-ilo)-piridin-2-il]-benzamida



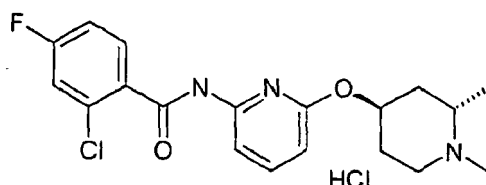
- 10 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 92, usando el isómero *trans* 2 del éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-ilo]-2-metil-piperidina-1-carboxílico, se obtiene el compuesto del título. Espectro de masas (electropulverización) m/z = 364 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃) (base libre): 8,30 (s a, 1H), 7,84 (d a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 142. Sal de cloruro de hidrógeno del isómero de la 2 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(1-*trans*-2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



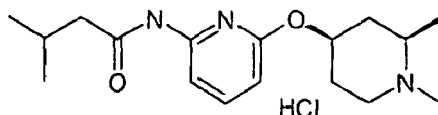
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 89, usando el isómero 2 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(*trans*-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida, se obtiene el compuesto del título. Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 378$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 8,21 (s a, 1H), 7,85 (d a, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,10 (ddd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,19 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,88 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 143. Sal de cloruro de hidrógeno del isómero 1 de la 2-cloro-N-[6-(1-*trans*-2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida



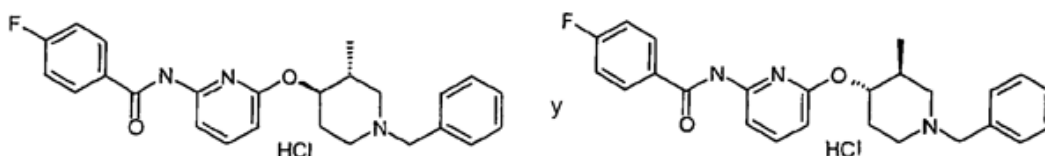
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 89, usando el isómero 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(*trans*-2-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida, se obtiene el compuesto del título. Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 378$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 7,97 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,17 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 144. Sal de cloruro de hidrógeno del isómero 2 de la N-[6-(1-*cis*-2-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-3-metil-butiramida



Combinar cloruro de 3-metil-butirilo (92 mg), el isómero 2 del éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-piridin-2-iloxi)-*cis*-2-metil-piperidina-1-carboxílico (preparación 64, 0,196 g) y trietil-amina (0,18 ml) y calentar a reflujo. Después de 1 h, añadir 0,6 ml de HCl conc. y calentar a reflujo. Después de 30 min, cargar la mezcla de reacción en una columna de SCX, lavar con metanol, a continuación NH_3 2 M en metanol. Evaporar la disolución de amonio metanol para dar un sólido (77 mg). Mediante el procedimiento del ejemplo 121 y 131, preparar el compuesto del título y su sal de cloruro de monohidrógeno. Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 306$ ($M+1$); RMN de ^1H (CDCl_3) (base libre): 7,71 (d, 1H), 7,57 (d a, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Preparación 110. N-[6-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida racémica

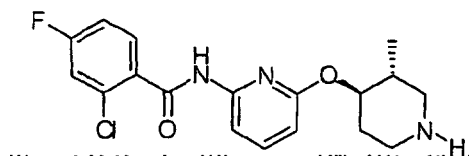


Combinar 6-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina racémica (preparación 65, 0,232 g) y cloruro de 4-fluoro-benzoilo (0,136 g) en 1,4-dioxano (20 ml) y someter a reflujo. Después de 2 h, añadir metanol a la mezcla de reacción y cargar en una columna de SCX (10 g) y lavar la columna con metanol. Eluir el producto con NH_3 2 N-metanol y evaporar para dar el compuesto del título (0,307 g). RMN de ^1H (CDCl_3): 8,15 (s a, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Usando un procedimiento similar al de la preparación 110, preparar los compuestos análogos y sus monoclhidratos tal como se indica a continuación:

		
Prep.	Ar	Datos (base libre)
111	2-cloro-4-fluorofenilo	Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 454$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,89 (s a, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
Ej.	Ar	Datos base libre
112	2,4,6-trifluoro-fenilo	Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 456$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,99 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
113	2-clorofenilo	Espectro de masas (electropulverización) $m/z = 436$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,26 (s a, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 6,50 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

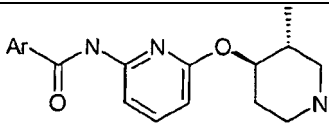
Ejemplo 144. Isómero 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



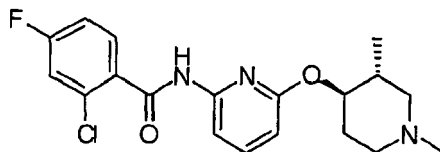
- 5 Resolver la N-[6-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida racémica (preparación 111) usando ChiralpakTM OD, NPA/ heptano (5/95) con DMEA al 0,2 % para dar el isómero 1 (329 mg) y 2 (343 mg). Combinar el isómero 1 de la N-[6-(1-bencil-3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-cloro-4-fluoro-benzamida y cloroformiato de 1-cloroetilo (0,414 g) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y someter a reflujo. Después de 1 h, diluir la mezcla de reacción con metanol y cargar en una columna de SCX (10 g) y lavar la columna con metanol. Eluir el producto con NH_3 2 N-metanol, evaporar y purificar sobre una columna de gel de sílice (35 g, disolvente: diclorometano- NH_3 2 M en metanol, gradiente) para dar el compuesto del título (0,208 g). Espectro de masas (electronebulización) $m/z = 364$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,95 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,74 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,45 (a, 2H), 1,29 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

- 15 Disolver la benzamida (0,118 g) en diclorometano-metanol y añadir 0,32 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de ácido clorhídrico.

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 144, preparar los compuestos análogos y sus sales de cloruro de hidrógeno tal como se indica a continuación:

		
Ej.	Ar	(Base libre)
145	isómero 2 del 2-cloro-4-fluorofenilo	espectro de masas (electronebulización) $m/z = 364$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 7,94 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,37 (a, 2H), 1,29 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
146	4-fluorofenilo (racémico)	espectro de masas (electronebulización) $m/z = 330$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): 8,34 (s a, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,68 (a, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
147	2,4,6-trifluorofenilo (racémico)	espectro de masas (electropulverización) $m/z = 365$ (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3 - CD_3OD): 7,73 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
148	2-clorofenilo (racémico)	RMN de ^1H (CDCl_3): 7,79 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,48 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 149. Isómero 1 de la 2-cloro-N-[6-(1,3-*trans*-dimetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida



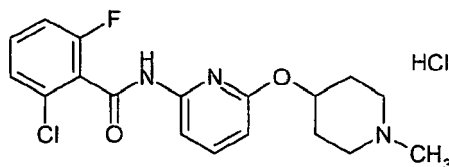
Mezclar el isómero 1 de la 2-cloro-4-fluoro-N-[6-(3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 144, 90 mg), formaldehído (37 %, 74 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg) y ácido acético (37 mg) con diclorometano (10 ml) y agitar durante 3 h. Diluir con metanol y cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir el producto con NH₃ 2 M-metanol, evaporar para dar el compuesto del título (94 mg). Espectro de masas (electronebulización) m/z = 378 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): 7,89 (s a, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

- 10 Disolver la benzamida (94 mg) en diclorometano-metanol y añadir 0,25 ml de HCl 1 N en éter, evaporar y secar al vacío para dar la sal de cloruro de hidrógeno.

Usando un procedimiento similar al del ejemplo 149, usando el isómero 1 de la N-[6-(3-*trans*-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-Ar-carboxamida adecuado, preparar los compuestos análogos y sus mono-clorhidratos tal como se indica a continuación:

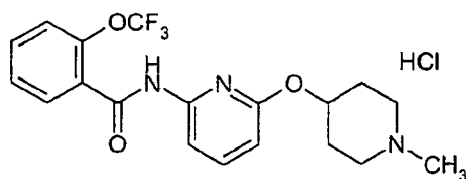
Ej.	Ar	Datos
150	isómero 2 del 2-cloro-4-fluorofenilo, sal de HCl	espectro de masas (electronebulización) m/z = 378 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) (base libre): 7,96 (s a, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
Ej.	Ar	Datos base libre
151	4-fluorofenilo (racémico) (base libre)	espectro de masas (electronebulización) m/z = 344 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃): 8,18 (s a, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
152	2,4,6-trifluoro-fenilo (racémico) (base libre)	espectro de masas (electronebulización) m/z = 380 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃): 8,05 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
153	2-clorofenilo (racémico) (base libre)	espectro de masas (electronebulización) m/z = 360 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃): 8,19 (s a, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

- 15 **Ejemplo 154.** Sal de cloruro de hidrógeno de 2-cloro-6-fluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



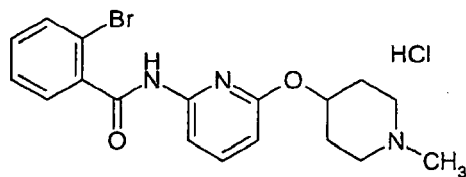
- 20 Combinar 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 200 mg, 0,96 mmol), y dioxano (15 ml), agitar y calentar a 50 °C. Añadir cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoilo (214 mg, 1,1 mmol) y calentar a 85 °C durante 3 h más. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y cargar en un cartucho de SCX de 5 g. Lavar la resina con metanol, a continuación eliminar el producto con NH₃ 2 M/ metanol. Concentrar al vacío y eluir mediante cromatografía sobre gel de sílice con NH₃ 2 M en metanol al 5–20 %/ dicloruro de metileno. Disolver el aceite purificado (286 mg, 81 % de rendimiento aislado) en metanol, añadir NH₄Cl (42 mg, 1 equiv.) en forma de un sólido y sonicar la solución a temperatura ambiente durante 15 min. La concentración al vacío proporciona el compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 364,1 (M+1); p.f. = 139,6 °C.
- 25

Ejemplo 155. Sal de cloruro de hidrógeno de N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-trifluorometoxi-benzamida



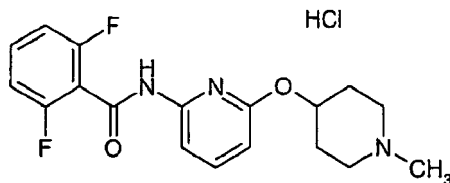
5 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 154, usando cloruro de 2-trifluorometoxibenzoílo, da el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 396,2 (M+1); p.f. = 88,7 °C.

Ejemplo 156. Sal de cloruro de hidrógeno de 2-bromo-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



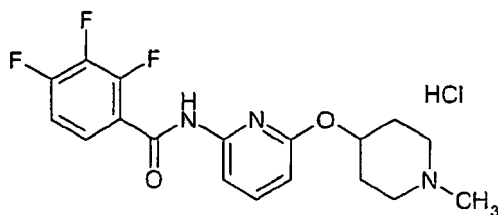
10 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 154, usando cloruro de 2-bromo-benzoílo, da el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 390,1 (M+1); p.f. = 104,3 °C.

Ejemplo 157. Sal de cloruro de hidrógeno de 2,6-difluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



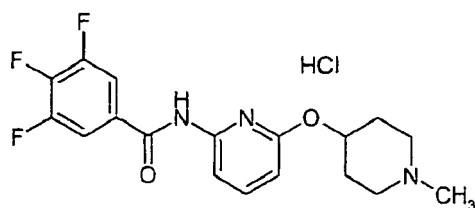
15 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 154, usando cloruro de 2,6-difluoro-benzoílo, da el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 348,3 (M+1); p.f. = 261,4 °C.

Ejemplo 158. Ej. Sal de cloruro de hidrógeno de N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2,3,4-trifluoro-benzamida



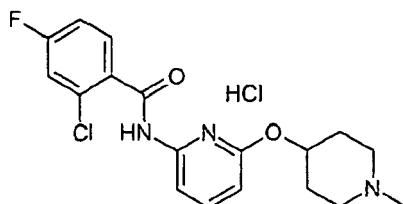
20 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 154, usando cloruro de 2,3,4-trifluoro-benzoílo, da el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 366,4 (M+1); p.f. = 182,4 °C (desc.).

Ejemplo 159. Sal de cloruro de hidrógeno de N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-3,4,5-trifluoro-benzamida



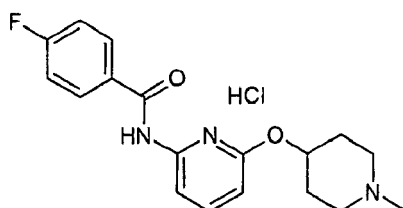
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 154, usando cloruro de 3,4,5-trifluoro-benzoílo, da el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: espectro de masas (nebulización iónica). $M/Z = 366,4$ ($M+1$); p.f. = $171,4$ °C (desc.).

Ejemplo 160. Sal de cloruro de hidrógeno de 2-cloro-4-fluoro-*N*-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



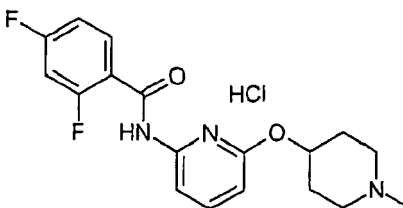
Disolver 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 150 mg, 0,724 mmol) en piridina (20 ml). Añadir cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (208 mg, 1,08 mmol) y calentar a 55 °C. Después de 4 h, enfriar a temperatura ambiente, concentrar y cargar el residuo en un cartucho de SCX de 5 g. Lavar la resina con metanol, a continuación eliminar el producto con NH_3 2 M/ metanol. Concentrar al vacío y eluir mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 2–10 %/ dicloruro de metileno para dar la base libre (280 mg, 97 %). Disolver el aceite purificado en metanol, añadir NH_4Cl (1 equiv.) en forma de un sólido y sonicar la solución a temperatura ambiente durante 15 min. La concentración al vacío proporciona el compuesto del título (280 mg, 97 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z 364,0 ($M+1$); Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$. Teórico: C, 52,82, H, 5,17, N, 10,27. Encontrado: C, 52,89, H, 5,18, N, 10,37; p.f. = 135 – 137 °C.

Ejemplo 161. Sal de cloruro de hidrógeno de 4-fluoro-*N*-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



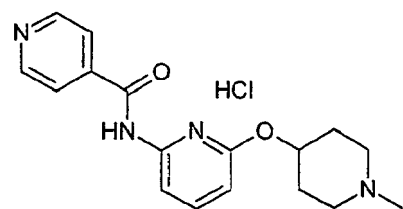
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 160, partiendo con 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 150 mg, 0,724 mmol) y cloruro de 4-fluoro-benzoílo (128 μl , 1,08 mmol) proporciona el compuesto del título (256 mg, 97 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z 330,1 ($M+1$); Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{FCl}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$. Teórico: C, 57,68, H, 5,92, N, 11,21. Encontrado: C, 57,76, H, 6,17, N, 11,44; p.f. = 203 – 205 °C.

Ejemplo 162. Sal de cloruro de hidrógeno de 2,4-difluoro-*N*-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



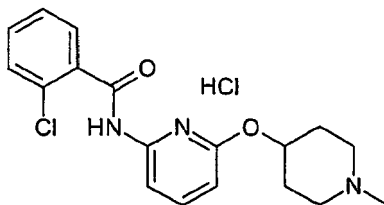
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 160, usando 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 150 mg, 0,724 mmol) y cloruro de 2,4-difluoro-benzoílo (133 μl , 1,08 mmol) proporciona el compuesto del título (230 mg, 83 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z 348,1 ($M+1$); Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClF}_2\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$. Teórico: C, 55,03, H, 5,39, N, 10,70. Encontrado: C, 54,88, H, 5,39, N, 10,73; p.f. = 269 – 271 °C.

Ejemplo 163. Sal de cloruro de hidrógeno de *N*-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-isonicotinamida



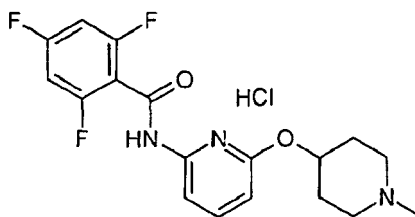
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 160 usando 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 150 mg, 0,724 mmol) y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (192 mg, 1,08 mmol) proporciona el compuesto del título (225 mg, 89 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z 313,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_4O_2Cl \cdot 0,2 H_2O$. Teórico: C, 57,93, H, 6,12, N, 15,90. Encontrado: C, 57,78, H, 6,28, N, 15,88; p.f. = 254–256 °C.

Ejemplo 164. Sal de cloruro de hidrógeno de 2-cloro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



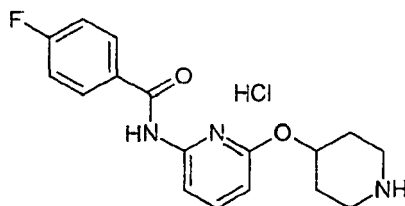
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 154, usando 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 200 mg, 0,965 mmol) y cloruro de 2-cloro-benzoilo (146 µl, 1,16 mmol) proporciona el compuesto del título (340 mg, 92 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z 346,0 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}N_3O_2Cl_2 \cdot 0,5 H_2O$. Teórico: C, 55,25, H, 5,67, N, 10,74. Encontrado: C, 55,60, H, 5,67, N, 10,74; p.f. = 88–90 °C.

Ejemplo 165. Sal de cloruro de hidrógeno de N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2,4,6-trifluoro-benzamida



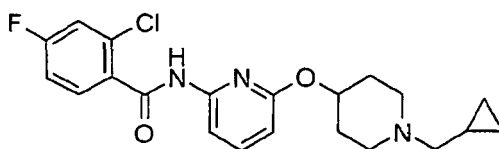
Usando un procedimiento similar al del ejemplo 154, usando 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 200 mg, 0,965 mmol) y cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoilo (150 µl, 1,16 mmol) proporciona el compuesto del título (341 mg, 88 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z 365,8 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_2ClF_3$. Teórico: C, 53,81, H, 4,76, N, 10,46. Encontrado: C, 53,74, H, 5,03, N, 10,43; p.f. = 264–6 °C.

Ejemplo 166. Sal de cloruro de hidrógeno de 4-fluoro-N-[6-(piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



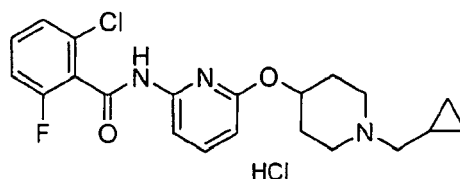
Combinar clorhidrato de 4-fluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida (ejemplo 161, 365 mg, 1,11 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) y añadir cloroformiato de 1-cloroetilo (1,20 ml, 11,1 mmol). Calentar la reacción hasta 80 °C durante 18 h. Añadir cloroformiato de 1-cloroetilo adicional (600 µl, 5,5 mmol) y continuar el calentamiento a 80 °C durante 5 h. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y añadir metanol. Cargar la disolución en una columna de SCX y lavar con metanol. Eliminar por lavado el producto con amoníaco 2 M en metanol y concentrar al vacío. Purificar por cromatografía en columna (2 %–8 % NH_3 2 M en metanol/ CH_2Cl_2). Preparar la sal de cloruro de hidrógeno mediante sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para producir el compuesto del título (115 mg, 29 %). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z 316,3 (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{19}N_3O_2FCl \cdot 0,5 H_2O$. Teórico: C, 56,59, H, 5,59, N, 11,65. Encontrado: C, 56,83, H, 5,38, N, 11,74; p.f. = 251–3 °C.

Ejemplo 167. 2-cloro-N-[6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida



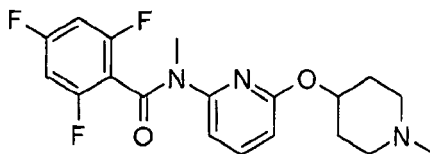
Añadir cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (149 mg, 0,58 mmol) a una solución de 6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 70, 130 mg, 0,53 mmol) en piridina (7 ml) y calentar a 55 °C durante 15 h. Eliminar la piridina al vacío, disolver el residuo en CH₂Cl₂, lavar con una disolución de NaHCO₃ saturado, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice, eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 5 % en CH₂Cl₂) proporciona 170 mg (79 %) del compuesto del título: espectro de masas (nebulización iónica): 404,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 8,08 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,17 (d, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,77 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,00 (m, 2H). Sal de clorhidrato: Calc. analítico para C₂₁H₂₃ClFN₃O₂•HCl•0,5 H₂O: C, 56,13; H, 5,61; N, 9,35. Encontrado: C, 56,12; H, 5,30; N, 9,35.

- 10 **Ejemplo 168.** Mono-clorhidrato de 2-cloro-N-[6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-6-fluoro-benzamida



- 15 Usando un procedimiento similar al del ejemplo 167, usando cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoílo (148 mg, 0,77 mmol) da 92 mg (30 %) del compuesto del título después de la purificación por HPLC de fase inversa: espectro de masas (nebulización iónica): 404,1 (M-Cl); RMN de ¹H (metanol-d₄, ppm): 7,80 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,40 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,51-2,31 (m, 2H), 2,18-1,88 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).

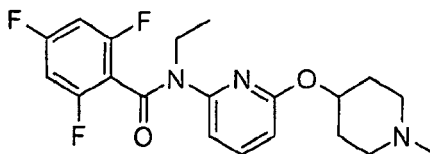
Ejemplo 169. 2,4,6-trifluoro-N-metil-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



- 20 Combinar metóxido de sodio (290 mg, 5,38 mmol), paraformaldehído (94 mg, 3,13 mmol), 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (preparación 60, 260 mg, 1,25 mmol) y metanol (5 ml), calentar a 50 °C durante 20 h. Añadir NaBH₄ (85 mg, 2,25 mmol), calentar a reflujo durante 1,5 h. A continuación, añadir una disolución de KOH 1,0 N (2 ml), calentar a reflujo durante 2 h. Repartir entre agua y CH₂Cl₂, extraer la fase acuosa con CH₂Cl₂. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 5 % en dicloruro de metileno proporciona 230 mg de metil-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-amina con una pequeña cantidad (5-10 %) de amina de partida inseparable.

- Disolver el producto de amina anterior en THF (6 ml), añadir trietil-amina (219 mg, 0,29 ml, 2,08 mmol) y cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoílo (303 mg, 1,56 mmol) secuencialmente, calentar a 55 °C durante una noche. Interrumpir con NaOH 0,1 N, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 3,5 % en dicloruro de metileno proporciona 204 mg (43 % rendimiento en dos etapas) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 380,1 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃, ppm): 7,47 (t, 1H), 6,53 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). Sal de clorhidrato: Anal. calc. para C₁₉H₂₀F₃N₃O₂•HCl•0,5 H₂O: C, 53,72; H, 5,22; N, 9,89. Encontrado: C, 53,84; H, 5,04; N, 9,73.

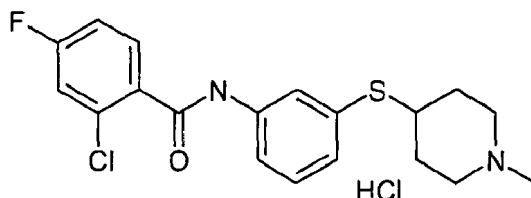
Ejemplo 170. 2,4,6-trifluoro-N-etil-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida



- 40 Disolver etil-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-amina (preparación 74, 110 mg, 0,47 mmol) en THF (6 ml), añadir trietil-amina (95 mg, 0,94 mmol) y cloruro de 2,4,6-trifluoro-benzoílo (136 mg, 0,70 mmol) secuencialmente, calentar a 55 °C durante una noche. Interrumpir la reacción con NaOH 0,1 N, extraer con dicloruro de metileno tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. La cromatografía (gel de sílice) eluyendo con NH₃ 2 M-metanol al 3,5 % en dicloruro de metileno proporciona 151 mg (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 394,1 (M+1);

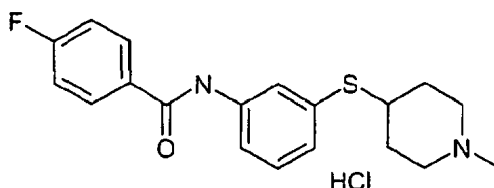
RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,43 (t, 1H), 6,52 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 4,03 (c, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,31 (t, 3H). Sal de clorhidrato: Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 53,63; H, 5,63; N, 9,38. Encontrado: C, 53,66; H, 5,12; N, 9,29.

Ejemplo 171. Sal de cloruro de hidrógeno de 2-cloro-4-fluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida



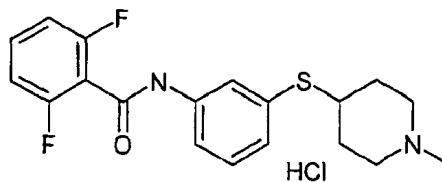
Combinar piridina (0,110 ml, 1,36 mmol), 3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenilamina (preparación 76, 151 mg, 0,679 mmol) en diclorometano (6,5 ml) a 0 °C. Agitar y añadir cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoílo (0,105 ml, 0,815 mmol). Permitir calentar a temperatura ambiente y agitar. Después de 2 h, diluir con diclorometano (10 ml) y lavar con hidróxido de sodio (1 N, 3 x 10 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio y concentrar a presión reducida. Purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano/ amoniaco (2,0 N en metanol) [20/1] para dar el compuesto del título en forma de base libre (184 mg, 72 %). Disolver el residuo en éter dietílico y tratar con cloruro de hidrógeno etéreo (1,0 M). Triturar la goma resultante con éter para dar el compuesto del título como la sal de cloruro de hidrógeno. RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,37 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14–7,06 (m, 2H), 6,99–6,93 (m, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,71 (d a, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03–1,90 (m, 4H), 1,67–1,56 (m, 2H). RMN de ^{13}C (base libre, CDCl_3): 164,9, 162,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 167,7$ Hz), 137,9, 135,8, 132,0, 131,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,6$ Hz), 131,4, 129,3, 128,0, 123,0, 118,6, 117,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 25,0$ Hz), 114,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz), 54,9, 46,0, 43,6, 32,4.

Ejemplo 172. Sal de cloruro de hidrógeno de 4-fluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida

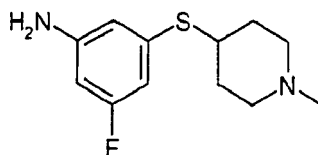


Usando un procedimiento similar al del ejemplo 171, usando cloruro de 4-fluoro-benzoílo (0,100 ml, 0,836 mmol) da el compuesto del título como la base libre (215 mg, 90 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 171 da el compuesto del título como la sal de cloruro de hidrógeno: RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,43 (s a, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,5, 5,3$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20–6,97 (m, 4H), 3,02 (s a, 1H), 2,70 (d a, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00–1,88 (m, 4H), 1,66–1,54 (m, 2H); RMN de ^{13}C (base libre, CDCl_3): 166,5, 164,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 138,6$ Hz), 138,3, 135,6, 130,8, 129,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,8$ Hz), 129,2, 127,9, 123,4, 118,9, 115,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,9$ Hz), 54,9, 46,0, 43,6, 32,4.

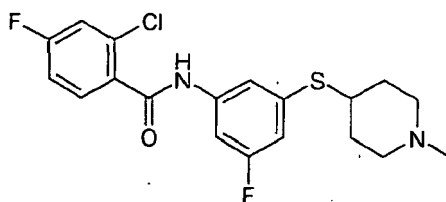
Ejemplo 173. Sal de cloruro de hidrógeno de 2,6-difluoro-*N*-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 171, usando cloruro de 2,6-difluoro-benzoílo (0,263 ml, 2,10 mmol) da el compuesto del título como la base libre (610 mg, 96 %). Seguir un procedimiento similar al del ejemplo 171 da el compuesto del título como la sal de cloruro de hidrógeno. Espectro de masas (base libre, nebulización iónica): $m/z = 363,1$ ($\text{M}+1$). RMN de ^1H (base libre, CDCl_3): 8,11 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d a, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43–7,33 (m, 1H), 7,29–7,16 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,11 (s a, 1H), 2,77 (d a, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08–1,96 (m, 4H), 1,73–1,60 (m, 2H).

Preparación 114. 3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenilamina

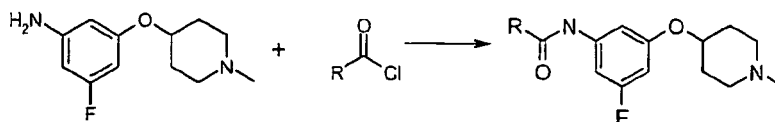
Combinar 4-(3-fluoro-5-nitro-fenilsulfanil)-1-metil-piperidina (preparación 75, 0,31 g, 1,15 mmol), polvo de hierro (0,21 g, 3,79 mmol), metanol (10 ml) y ácido clorhídrico 1 M acuoso (0,35 ml, 0,35 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 20 h, enfriar a temperatura ambiente y concentrar. Repartir el residuo entre acetato de etilo (50 ml) e hidróxido de sodio 1 M (20 ml). Separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH₃ 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno para obtener 0,11 g (40 %) del compuesto del título: espectro de masas (electronebulización): m/z = 241,1 (M+1).

Ejemplo 174. 2-cloro-4-fluoro-N-[3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida

Combinar 3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenilamina (preparación 114, 0,11 g, 0,46 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y cloruro de 2-cloro-4-fluoro-benzoilo (0,09 g, 0,46 mmol), agitar y calentar a reflujo. Después de 3 h, enfriar a temperatura ambiente. Cargar en una columna de SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con amoníaco 2 M/ metanol. Concentrar el eluyente. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (NH₃ 2 M/ metanol) al 10 %/ dicloruro de metileno para obtener el compuesto del título (0,03 g, 17 %). Espectro de masas: Obs. m/z 397,0974; calc. m/z 397,0953; RMN de ¹H (CDCl₃) base libre: 7,9 (s a, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 4H), 1,7 (m, 2H).

Ejemplos usando química de combinación

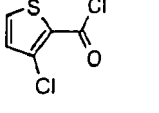
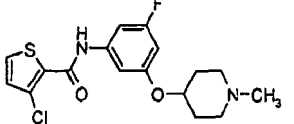
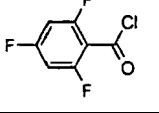
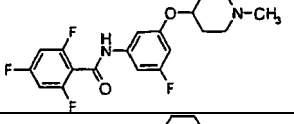
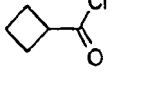
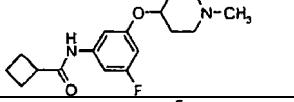
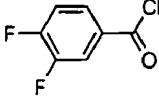
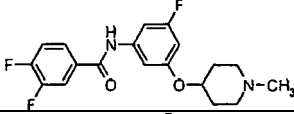
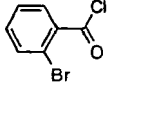
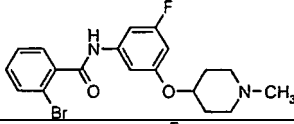
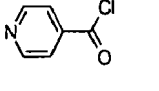
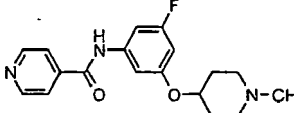
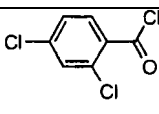
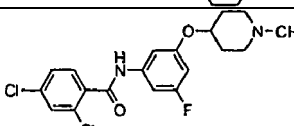
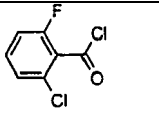
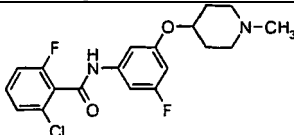
Los siguientes ejemplos se sintetizan usando técnicas de química de combinación. Los reactivos, las condiciones de reacción y las caracterizaciones de producto son tal como se describe a continuación. Los compuestos de química recombinante se caracterizan por cromatografía líquida/ espectroscopia de masas en un Shimadzu QP8000™. Los ejemplos R1-R15, R25-R38 y R55-R65 se ejecutan con una columna Metachem™ C₁₈ (monochrom 5 micrómetros, 4,6 x 50 cm) usando un 10-80 % de disolvente B, gradiente, en 9 min, en los que el disolvente A es ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua y el disolvente B es ácido trifluoroacético al 0,08 % en acetonitrilo. Los ejemplos R16-R24 y R39-R54 se ejecutan con una columna Metachem™ C₁₈ (monochrom 3 micrómetros, 2,5 x 25 cm) usando un 10-90 % de disolvente B, gradiente, en 4,5 min, en los que disolvente A es ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua y el disolvente B es ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo.

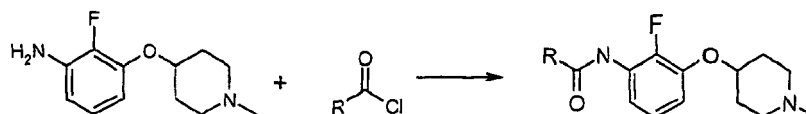
Ejemplos R1-R9

Calentar la 3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (200 µl de disolución 0,5 M en dioxano) y cloruro de R-ácido (0,10 mmol) hasta 90 °C. Después de 2 h, diluir la mezcla de reacción con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml). Aplicar la solución resultante directamente a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente la columna con metanol, eluir con amoníaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento. El procedimiento se repite en paralelo para los productos R1-R9.

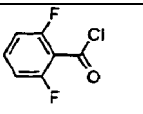
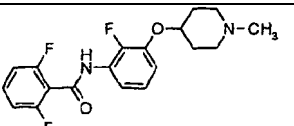
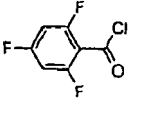
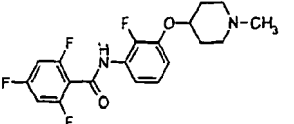
Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R1			2,6-difluoro-N-[3-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 3,2 min a 254 nm, m/e 365 (M+1)

(continuación)

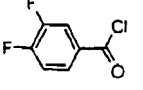
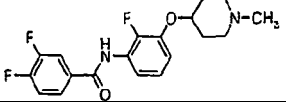
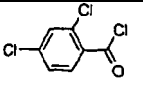
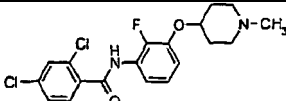
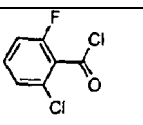
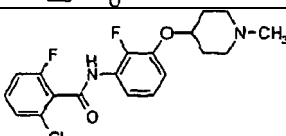
Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R2			N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-3-cloro-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 1,75 min a 254 nm, m/e 369 (M+1).
R3			2,4,6-trifluoro-N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]benzamida	CLEM Rf 3,30 min a 254 nm, m/e 383 (M+1).
R4			N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-ciclobutanocarboxamida	CLEM Rf 3,08 min a 254 nm, m/e 307 (M+1).
R5			3,4-difluoro-N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]benzamida	CLEM Rf 3,58 min a 254 nm, m/e 365 (M+1).
R6			2-bromo-N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]benzamida	CLEM Rf 3,39 min a 254 nm, m/e 408 (M+1).
R7			N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-isonicotinamida	CLEM Rf 2,55 min a 254 nm, m/e 330 (M+1).
R8			2,4-dicloro-N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]benzamida	CLEM Rf 3,73 min a 254 nm, m/e 398 (M+1).
R9			2-cloro-6-fluoro-N-[3-fluoro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]benzamida	CLEM Rf 3,49 min a 254 nm, m/e 381 (M+1).

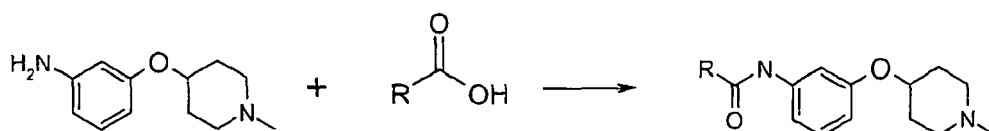
Ejemplos R10-R14

- 5 Calentar 2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilamina (200 µl de disolución 0,5 M en dioxano) y cloruro de R-ácido (0,10 mmol) hasta 90 °C. Después de 2 h, diluir la mezcla de reacción con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml). Aplicar directamente la solución resultante a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente la columna con metanol, eluir con amoniaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar adicionalmente mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento. El procedimiento se repite en paralelo para los productos R10-R14
- 10

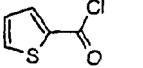
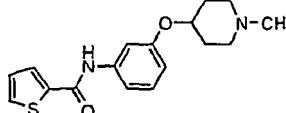
Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R10			2,6-difluoro-N-[2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]benzamida	CLEM Rf 2,64 min a 254 nm, m/e 365 (M+1).
R11			2,4,6-trifluoro-N-[2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]benzamida	CLEM Rf 2,70 min a 254 nm, m/e 383 (M+1).

(continuación)

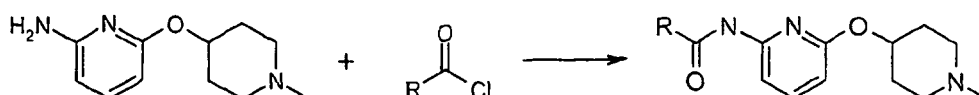
Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R12			3,4-difluoro-N-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 2,81 min a 254 nm, m/e 365 (M+1).
R13			2,4-dicloro-N-[2-fluoro-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 3,07 min a 254 nm, m/e 397 (M+1).
R14			2-cloro-6-fluoro-N-[2-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 2,78 min a 254 nm, m/e 381 (M+1).

Ejemplo R15

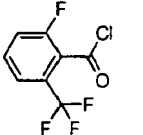
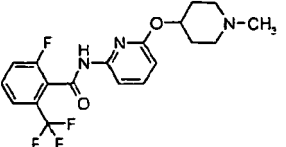
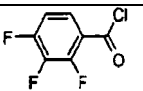
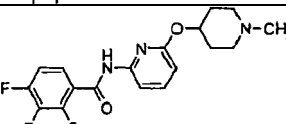
- 5 Combinar ácido R-carboxílico (300 µl de disolución 0,5 M en DMF), HATU (57 mg, 0,15 mmol), colidina (19 µl, 0,15 mmol), 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina y DMF (1,5 ml) y agitar durante 48 h. Diluir la mezcla de reacción con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml) y aplicar directamente la solución resultante a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente la columna con metanol, eluir la columna con amoniaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar adicionalmente mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento.

R15	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R15			N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 2,69 min a 254 nm, m/e 317 (M+1).

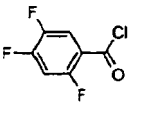
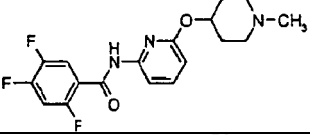
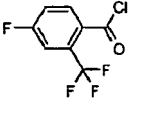
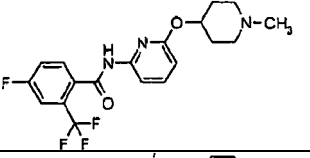
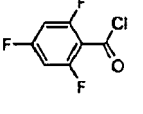
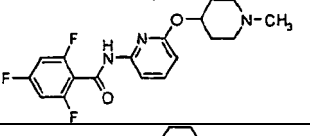
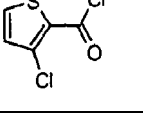
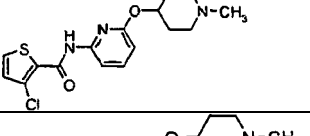
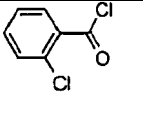
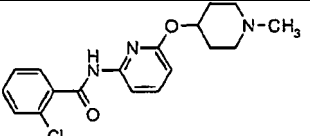
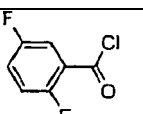
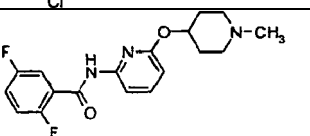
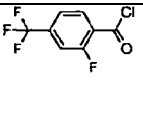
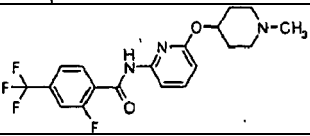
10

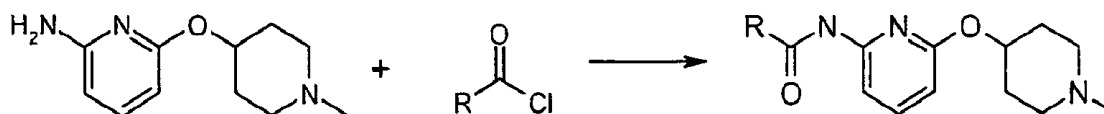
Ejemplo R16-R24

- 15 Calentar 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (200 µl de disolución 0,5 M en piridina) hasta 55 °C, añadir cloruro de R-ácido (0,10 mmol) y calentar hasta 90 °C. Después de 2 h, concentrar la mezcla de reacción, diluir con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml) y metanol (0,5 ml). Aplicar directamente la solución resultante a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente con metanol, eluir la columna con amoniaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar adicionalmente mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento. El procedimiento se repite en paralelo para los productos R16-R24.

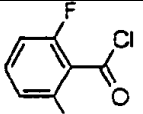
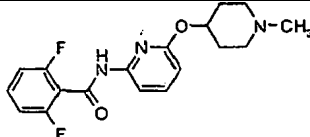
Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R16			2-fluoro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-6-trifluorometilbenzamida	CLEM Rf 1,21 min a 254 nm; mle 398
R17			2,3,4-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 1,62 min a 254 nm, m/e 366 (M+1).

(continuación)

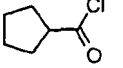
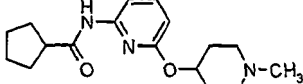
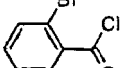
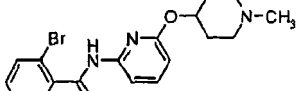
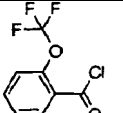
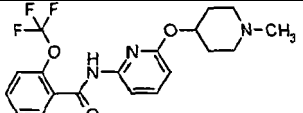
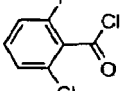
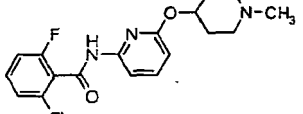
Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R18			2,4,5-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 1,59 min a 254 nm, m/e 366 (M+1).
R19			4-fluoro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-trifluorometilbenzamida	CLEM Rf 1,59 min a 254 nm, m/e 398 (M+1).
R20			2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 1,56 min a 254 nm, m/e 366 (M+1).
R21			N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-3-cloro-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 1,57 min a 254 nm. m/e 351 (M+1).
R22			2-cloro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 1,49 min a 254 nm, m/e 346 (M+1).
R23			2,5-difluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 1,57 min a 254 nm, m/e 348 (M+1).
R24			2-fluoro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-trifluorometilbenzamida	CLEM Rf 1,72 min a 254 nm, m/e 398 (M+1).

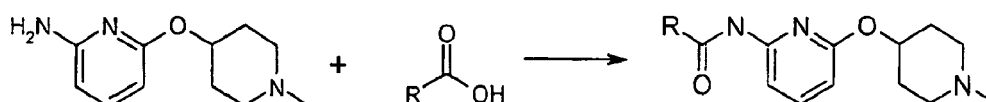
Ejemplo R25-R29

- 5 Calentar 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina (200 µl de disolución 0,5 M en piridina) hasta 55 °C, añadir cloruro de R-ácido (0,10 mmol) y calentar hasta 90 °C. Después de 2 h, concentrar la mezcla de reacción, diluir con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml) y metanol (0,5 ml). Aplicar directamente la solución resultante a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente la columna con metanol, eluir con amoníaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar adicionalmente mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento. El procedimiento se repite en paralelo para los productos R25-R29.
- 10

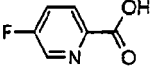
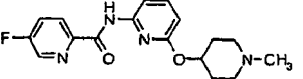
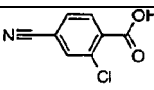
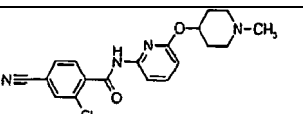
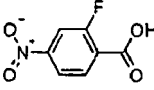
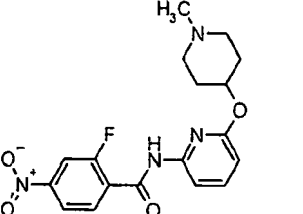
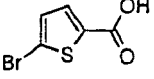
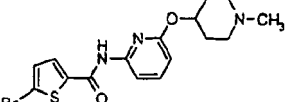
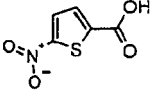
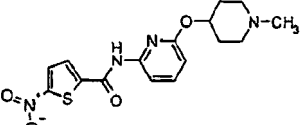
n.º	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R25			2,6-difluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 3,29 min a 254 nm, m/e 348 (M+1).

(continuación)

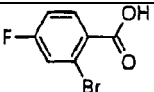
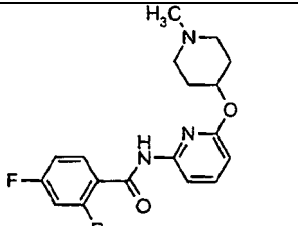
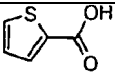
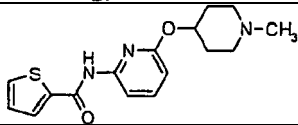
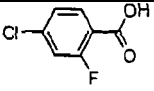
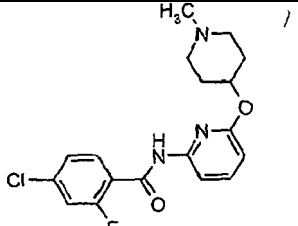
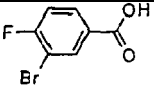
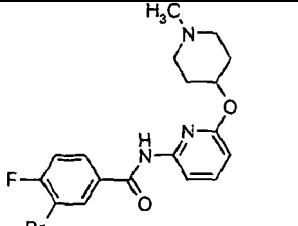
Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R26			N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-ciclopentanocarboxamida	CLEM Rf 2,87 min a 254 nm, m/e 304 (M+1).
R27			2-bromo-N-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 3,22 min a 254 nm, m/e 391 (M+1).
R28			N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-trifluorometoxibenzamida	CLEM Rf 3,54 min a 254 nm, m/e 396 (M+1).
R29			2-cloro-6-fluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf min a 254 nm, m/e 364 (M+1).

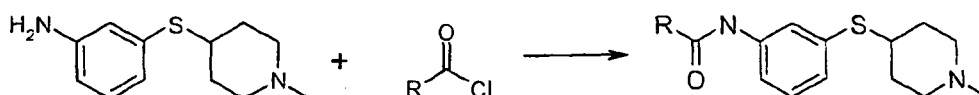
Ejemplo R30-R38

- 5 Combinar R-ácido (300 µl de disolución 0,5 M en DMF), HATU (57 mg, 0,15 mmol), colidina (19 µl, 0,15 mmol), 6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-ilamina y DMF (1,5 ml) y agitar. Después de 48 h, diluir la mezcla de reacción con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml) y aplicar directamente la solución resultante a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente la columna con metanol, eluir con amoniaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar adicionalmente mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento. El procedimiento se repite
- 10 en paralelo para los productos R30-R38.

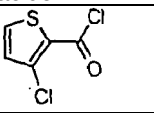
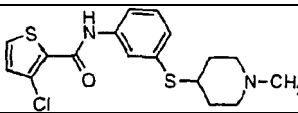
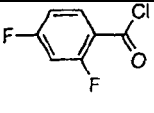
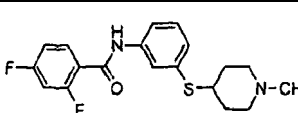
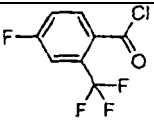
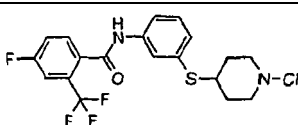
Ej.	Ácido carboxílico	Producto	Nombre del producto	Datos
R30			N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-5-fluoro-2-piridinacarboxamida	CLEM Rf 2,91 min a 254 nm, m/e 331 (M+1)
R31			2-cloro-4-ciano-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 2,98 min a 254 nm, m/e 371 (M+1).
R32			2-fluoro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-4-nitro-benzamida	CLEM Rf 3,09 min a 254 nm, m/e 374 (M+1).
R33			N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-5-bromo-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 3,4 min a 254 nm, m/e 397 (M+1).
R34			N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-5-nitro-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 3,19 min a 254 nm, m/e 362 (M+1).

(continuación)

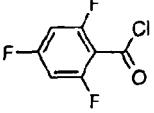
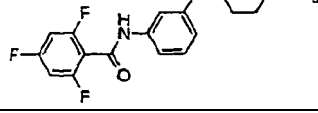
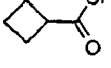
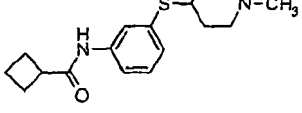
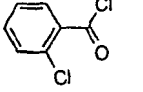
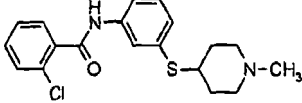
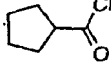
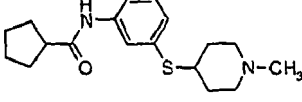
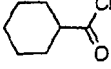
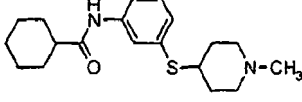
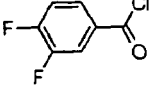
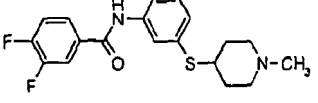
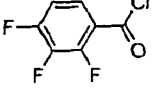
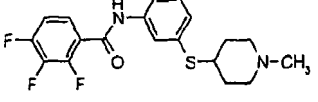
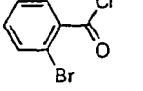
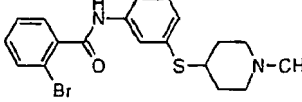
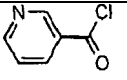
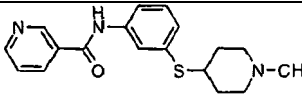
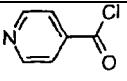
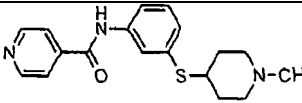
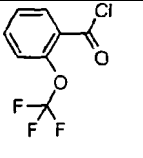
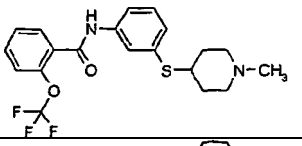
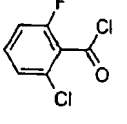
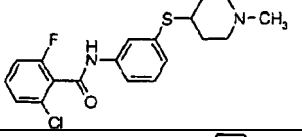
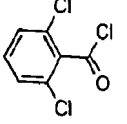
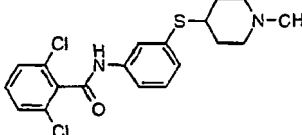
Ej.	Ácido carboxílico	Producto	Nombre del producto	Datos
R35			2-bromo-4-fluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 3,04 min a 254 nm, m/e 409 (M+1).
R36			N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 2,79 min a 254 nm, m/e 318 (M+1).
R37			4-cloro-2-fluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 3,23 min a 254 nm, m/e 364 (M+1).
R38			3-bromo-4-fluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzamida	CLEM Rf 3,39 min a 254 nm, m/e 409 (M+1).

Ejemplo R39-R54

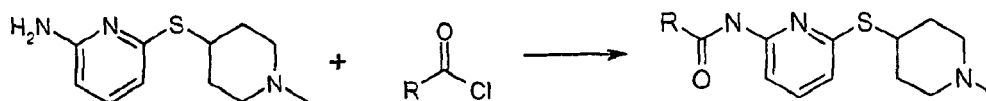
- 5 Calentar 3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenilamina (200 µl de disolución 0,5 M en dioxano) y cloruro de R-ácido (0,10 mmol) hasta 95 °C. Después de 2 h, diluir la mezcla de reacción con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml). Aplicar directamente la solución resultante a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente con metanol, eluir la columna con amoniaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar adicionalmente mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento. El procedimiento se repite en paralelo para los productos R39-R54.

Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R39			N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]- 3-cloro-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 1,49 min a 254 nm, m/e 366,1 (M+1).
R40			2,4-difluoro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,53 min a 254 nm, m/e 362,1 (M+1).
R41			4-fluoro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida	CLEM Rf 1,6 min a 254 nm, m/e 412,1 (M+1).

(continuación)

Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R42			2,4,6-trifluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,46 min a 254 nm, m/e 380,1 (M+1).
R43			N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-ciclobutanocarboxamida	CLEM Rf 1,34 min a 254 nm, m/e 304,2 (M+1).
R44			2-cloro-N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,44 min a 254 nm, m/e 360,1 (M+1).
R45			N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-ciclopentanocarboxamida	CLEM Rf 1,48 min a 254 nm, m/e 318,2 (M+1).
R46			[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico	CLEM Rf 1,47 min a 254 nm, m/e 332,2 (M+1).
R47			3,4-difluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,56 min a 254 nm, m/e 362,1 (M+1).
R48			2,3,4-trifluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,57 min a 254 nm, m/e 380,1 (M+1).
R49			2-bromo-N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,45 min a 254 nm, m/e 406,1 (M+1).
R50			N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-nicotinamida	CLEM Rf 1,09 min a 254 nm, m/e 327,1 (M+1).
R51			N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-isonicotinamida	CLEM Rf 1,09 min a 254 nm, m/e 327,1 (M+1).
R52			N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-2-trifluorometoxi-benzamida	CLEM Rf 1,58 min a 254 nm, m/e 394,1 (M+1).
R53			2-cloro-6-fluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,44 min a 254 nm, m/e 378,1 (M+1).
R54			2,6-dicloro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-fenil]-benzamida	CLEM Rf 1,54 min a 254 nm, m/e 394,1 (M+1).

Ejemplo R55–R65



Calentar 6-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-2-ilamina (200 µl de disolución 0,5 M en dioxano) y cloruro de R-ácido (0,10 mmol) hasta 95 °C. Después de diluir durante 2 h, la mezcla de reacción con ácido acético al 10 %/ metanol (0,5 ml). Aplicar directamente la solución resultante a una columna de SCX de 2 g. Lavar minuciosamente la columna con metanol, eluir con amoniaco 1 M-metanol, concentrar el eluyente y purificar adicionalmente mediante cromatografía de guiado de masa de alto rendimiento. El procedimiento se repite en paralelo para los productos R55–R65.

Ej.	Cloruro de ácido	Producto	Nombre del producto	Datos
R55	2,4-difluorofenilo		2,4-difluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-benzamida	CLEM Rf 1,68 min a 254 nm, m/e 363,1 (M+1).
R56	4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo		4-fluoro-2-trifluorometil-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-benzamida	CLEM Rf 1,7 min a 254 nm, m/e 413,1 (M+1).
R57	2-clorofenilo		2-cloro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-benzamida	CLEM Rf 1,68 min a 254 nm, m/e 361,1 (M+1).
R58	ciclopentilo		N-[2-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-ciclopentamida	CLEM Rf 1,63 min a 254 nm, m/e 319,2 (M+1).
R59	ciclohexilo		N-[2-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-ciclohexamida	CLEM Rf 1,63 min a 254 nm, m/e 333,2 (M+1).
R60	2-bromofenilo		2-bromo-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-benzamida.	CLEM Rf 1,58 min a 254 nm, m/e 407 (M+1).
R61	3-cloro-tiofeno-2-ilo		3-cloro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-2-tiofenocarboxamida	CLEM Rf 1,70 min a 254 nm, m/e 367,1 (M+1).
R62	ciclobutilo		N-[2-(1-metilpiperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-ciclobutamida	CLEM Rf 1,45 min a 254 nm, m/e 305,2 (M+1).
R63	3,4-difluorofenilo		3,4-difluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-benzamida	CLEM Rf 1,64 min a 254 nm, m/e 363,1 (M+1).
R64	2,3,4-trifluorofenilo		2,3,4-trifluoro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-benzamida	CLEM Rf 1,67 min a 254 nm, m/e 381,1 (M+1).
R65	2,4-diclorofenilo		2,4-dicloro-N-[2-(1-metil-piperidin-4-ilsulfanil)-piridin-5-il]-benzamida	CLEM Rf 1,81 min a 254 nm, m/e 395,1 (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 vinculado con la disminución de la neurotransmisión de la serotonina en mamíferos, por ejemplo, cefaleas por migraña. Véase la patente de los Estados Unidos con n.º 5.708.008, que muestra el nexo entre la activación del receptor 5-HT_{1F} y la migraña. Para mostrar el uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la migraña, se determinó su capacidad de unión al receptor 5-HT_{1F}. 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 el documento N. Adham y col., Proceedings of the

National Academy of Sciences (EE.UU.), 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 hicieron crecer hasta el 100 % de confluencia. Se lavaron las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato, se rasparon de las placas de cultivo en 5 ml de solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo y se centrifugaron a 200 x g durante 5 minutos a 4 °C. Se resuspendió 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 homogeneizó con una trituradora de tejidos Wheaton. El lisado se centrifugó a continuación a 200 x g durante 5 min. a 4 °C para sedimentar fragmentos grandes que se desecharon. Se recogió el sobrenadante y se centrifugó a 40.000 x g durante 20 min. a 4 °C. Se lavó el sedimento resultante una vez en tampón de lavado Tris enfriado con hielo y se resuspendió en un tampón final que contiene Tris HCl 50 mM y EDTA 0,5 mM, pH 7,4 a 23 °C. Se mantuvieron las preparaciones de membrana en hielo y se utilizaron para los ensayos de unión a radioligandos en un plazo de dos horas. Se determinaron las concentraciones de proteína mediante el procedimiento de Bradford. Anal. Biochem., 72:248–254, 1976.

Unión a radioligandos:

Se realizó la unión de [³H] 5–HT usando ligeras modificaciones a 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 llevaron 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 realizaron estudios de saturación usando [³H] 5–HT a 12 concentraciones diferentes que oscilan entre 0,5 nM y 100 nM. Se realizaron estudios de desplazamiento usando [³H] 5–HT 4,5–5,5 nM. El perfil de unión de los fármacos en experimentos de competición se obtuvo usando 6–12 concentraciones del compuesto. Los tiempos de incubación fueron de 30 minutos tanto para los estudios de saturación como para los de desplazamiento, basándose en investigaciones iniciales que determinaron las condiciones de unión en equilibrio. Se definió la unión no específica en presencia de 5–HT 10 µM. Se inició la unión mediante la adición de 50 µl de homogeneizado de membranas (10–20 µg). Se terminó la reacción mediante filtración rápida a través de filtros empapados previamente (poiletilenimina al 0,5 %) usando un colector de células 48R Brandel (Gaithersburg, MD). Posteriormente, se lavaron los filtros durante 5 segundos con tampón enfriado con hielo (Tris HCl 50 mM, pH = 7,4 a 4 °C), se secaron y se colocaron individualmente en viales que contenían 2,5 ml de Read–Safe (Beckman, Fullerton, CA) y se midió la radioactividad usando un contador de centello líquido LS 5000TA Beckman. La eficacia del recuento de [³H] 5–HT tuvo un promedio de entre 45–50 %. Se analizaron los datos de unión mediante análisis de regresión no lineal asistido por ordenador (Accufit and Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, OH). Se convirtieron los valores de Cl₅₀ en valores de K_i usando la ecuación de Cheng–Prusoff. Biochem. Pharmacol., 22:3099–3108 (1973). Todos los experimentos se realizaron por triplicado. Se encontró que los compuestos representativos de la presente invención tienen una alta afinidad por el receptor 5–HT_{1F}, tal como por ejemplo una K_i de menos de o igual a aproximadamente 300 nM. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una K_i de menos de o igual a aproximadamente 100 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 tenían una K_i de menos de o igual a aproximadamente 150 nM.

Medición de la formación de AMPc

Tal como notificaron R. L. Weinshank y col., 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 de 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 adelinató ciclase 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 y col., citado anteriormente; R. L. Weinshank y col., Proceedings of the National Academy de Sciences (EE.UU.), 89:3630–3634, 1992; y las referencias citadas en ese documento.

Se incubaron células NIH3T3 transfectadas con el 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–piperazinetasulfónico) y pargilina 10 µM durante 20 minutos a 37 °C, CO₂ al 5 %. A continuación, se obtuvieron unas curvas de dosis–efecto del fármaco añadiendo 6 concentraciones finales del fármaco, seguido inmediatamente de la adición de forskolina (10 µM). Posteriormente, se incubaron las células durante 10 minutos más a 37 °C, CO₂ al 5 %. Se aspiró el medio y se extinguió la reacción mediante la adición de HCl 100 mM. Se midió en paralelo una curva dosis–respuesta para el 5–HT, usando una dosis fija de metiotepina (0,32 µM), para su uso en la demostración del antagonismo competitivo. Se almacenaron las placas a 4 °C durante 15 minutos y a continuación se centrifugaron durante 5 minutos a 500 x g para sedimentar el residuo celular, y se tomaron alícuotas del sobrenadante y se almacenaron a –20 °C antes de la evaluación de la formación de AMPc mediante radioinmunoanálisis (kit de radioinmunoanálisis de AMPc; Advanced Magnetics, Cambridge, MA). Se cuantificó la radioactividad usando un contador gamma automático COBRA de Packard, equipado con un software de reducción

de datos. Se sometieron a ensayo los compuestos representativos de la presente invención y se encontró que eran agonistas del receptor 5-HT_{1F} en el ensayo de AMPc que se describe anteriormente.

Ensayo de extravasación de proteínas

5 La siguiente prueba se realizó para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la extravasación de proteínas, prueba que es también un ensayo funcional para el mecanismo neuronal de la migraña.

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

15 Se expuso la vena femoral y se inyectó una dosis del compuesto de prueba por vía intravenosa (1 ml/kg). Aproximadamente 7 min. más tarde, se inyectó también una dosis de 50 mg/kg de azul de Evans, un colorante fluorescente, por vía intravenosa. El azul de Evans formó complejos con proteínas en la sangre y funcionó como marcador para la extravasación de proteínas. Exactamente 10 min. después de la inyección del compuesto de prueba, se estimuló 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).

20 Quince minutos después de la estimulación, los animales se sacrificaron y se desangraron con 20 ml de solución salina. Se retiró la parte superior del cráneo para facilitar la recogida de las membranas de la duramadre. Se retiraron las muestras de membranas de ambos hemisferios, se aclararon con agua y se extendieron en plano sobre unos portaobjetos de microscopio. Una vez secos, se aplicó a los tejidos un cubreobjetos con una disolución de glicerol al 70 %/ agua.

25 Se usó un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla y un espectrómetro para cuantificar la cantidad de colorante azul de Evans en cada muestra. Se usó una longitud de onda de excitación de aproximadamente 535 nm y se determinó la intensidad de emisión a 600 nm. El microscopio estaba equipado con una plataforma motorizada y también con conexión a un ordenador personal. Esto facilitó el movimiento controlado por ordenador de la plataforma con unas mediciones de fluorescencia a 25 puntos (pasos de 500 µm) en cada muestra de duramadre. Se determinaron la media y la desviación estándar de las mediciones mediante el ordenador.

30 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 que se use la otra mitad (no estimulada) de la duramadre como un control. Se calculó la relación de la cantidad de extravasación en la duramadre del lado estimulado en comparación con la del lado no estimulado. Los controles de solución salina produjeron una relación de aproximadamente 2,0 en ratas y de 1,8 en cobayas. Por el contrario, un compuesto que impidiera eficazmente la extravasación en la duramadre del lado estimulado tendría una relación de aproximadamente 1,0. Se generó una curva de dosis–respuesta y se realizó una aproximación de la dosis que inhibiría la extravasación al 50 % (DI₅₀). Se sometieron a ensayo compuestos representativos de la presente invención mediante el procedimiento anterior y se halló que los compuestos inhibían significativamente la extravasación de proteínas neuronales. Los compuestos de la presente invención fueron eficaces en el modelo de extravasación de proteína plasmática neurogénica para la migraña.

Contracción de la vena safena de conejo

45 se sometieron a ensayo compuestos representativos de la presente invención en un ensayo de contracción de vena safena de conejo para medir su capacidad para mediar en la vasoconstricción.

50 Se sacrifican conejos blancos macho de Nueva Zelanda (3–6 libras (1,361–2,722 kg)) (Hazleton, Kalamazoo, MI) mediante una dosis letal de pentobarbital sódico (325 mg) inyectada en la vena de la oreja. Se disecaron los tejidos, libres de tejido conjuntivo, se les realizó una canulación *in situ* con tubos de polietileno (PE₅₀, diámetro externo = 0,97 mm) y se colocaron en placas de Petri que contenían una solución de Krebs modificada (que se describe más abajo). Las puntas de dos agujas hipodérmicas de acero inoxidable de calibre 30, dobladas para dar una forma en L, se deslizaron en los tubos de polietileno. Se empujaron lentamente los vasos sanguíneos desde la cánula a las agujas. A continuación se separaron las agujas, de tal modo que la aguja inferior se unió con rosca a una varilla de vidrio estacionaria y la aguja superior se fijó con rosca al transductor.

55 Se montaron los tejidos en baños de órganos que contenían 10 ml de solución de Krebs modificada de la siguiente composición: 118,2 mmol de NaCl, 4,6 mmol de KCl, 1,6 mmol de CaCl₂ M H₂O, 1,2 mmol de KH₂PO₄, 1,2 mmol de

MgSO₄, 10,0 mmol de dextrosa y 24,8 mmol de NaHCO₃. Se mantuvieron las soluciones de baño de tejidos a 37 °C y se airearon con un 95 % de O₂ y un 5 % de CO₂. Se aplicó una fuerza de reposo óptima inicial de 1 gramo a la vena safena. Se registraron 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 dejó que los tejidos alcanzaran el equilibrio de 1 a 2 h antes de la exposición a los fármacos. Se generaron unas curvas de concentración–respuesta de agonistas acumulativas en los tejidos y ningún tejido se usó para generar más de dos curvas de concentración–respuesta de agonistas. Los resultados se expresan como una EC₅₀ media y la respuesta máxima se expresó como un porcentaje de la respuesta de contracción de tejido máxima a KCl 67 mM que se administró inicialmente a cada tejido.

Este ensayo de vasoconstricción mide dos parámetros importantes, la contracción de la vena safena (EC₅₀) y la contracción máxima como porcentaje de la respuesta máxima con KCl (%_{máx} con KCl). La contracción de la vena safena (EC₅₀) es una medida de la dosis requerida para contraer el tejido hasta un 50 % de la respuesta máxima en la que es capaz de 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 máximo % de contracción con KCl es la relación de la respuesta máxima en la que es capaz de mediar el compuesto específico, dividida por la respuesta máxima que puede producir el tejido tras la estimulación con KCl. Para los fines de la presente solicitud, puede considerarse que un compuesto no tiene una actividad vasoconstrictora significativa si éste produce una contracción máxima de menos de o igual a un 5 % de la contracción producida por el control positivo de KCl 67 mM a una concentración de compuesto de hasta 100 µM.

Se sometieron a prueba compuestos representativos de la presente invención con el ensayo de vena safena anterior, y se halló 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 % en el presente ensayo. 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 función de 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 en el presente ensayo.

Selectividad para el receptor 5-HT_{1F}

Los compuestos de la presente invención son relativamente selectivos para el receptor 5-HT_{1F}, en particular 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 conjunto, más alta que la de 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 relación de vasoconstricción con respecto a la eficacia en la inhibición de la extravasación de proteínas neuronales:

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

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 x 10⁻⁸ M (EC₅₀ 0,66 mM + 64,20 %_{máx} con KCl) y una inhibición de extravasación ID₅₀ de 2,6 x 10⁻⁸ mmol/kg, lo que proporciona un índice de especificidad de 0,40.

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

1. medir la afinidad del compuesto por el receptor 5-HT_{1F} usando el procedimiento de unión a radioligandos descrito anteriormente;
2. una vez que se establece la afinidad por el receptor 5-HT_{1F}, determinar 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 muestra que el compuesto es un agonista o agonista parcial con una E_{máx} de al menos

aproximadamente el 50 %, medir 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. calcular el índice de especificidad tal como se muestra anteriormente.

Mientras que los compuestos con un índice de especificidad de más de 1 son útiles para los usos de la presente invención, se prefieren unos 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 lo tanto, los compuestos preferidos tienen un índice de especificidad de más de o igual a 10 (al menos 10), preferiblemente de más de o igual a 100 (al menos 100). Compuestos más preferidos tienen un índice de especificidad de más de o igual a 1000 (al menos 1.000) y compuestos aún más preferidos tienen índices de especificidad superiores o iguales a 5.000 (al menos 5.000).

Composiciones farmacéuticas

El tipo de composición farmacéutica usado para la administración de los compuestos empleados en los procedimientos 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, éste puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, obleas, 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 éste 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 metil-celulosa. 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.

Pese a que es posible administrar un compuesto empleado en la invención directamente sin formulación alguna, 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 que se emplean en la 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 de los Estados Unidos con 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 de los Estados Unidos 5.011.472, que se incorpora en el presente documento como referencia, se describe un sistema de administración implantable de este tipo, usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas

específicas del organismo. La administración de fármacos hidrófilos puede potenciarse mediante la infusión intraarterial de soluciones hipertónicas, que pueden abrir transitoriamente la barrera hematoencefálica.

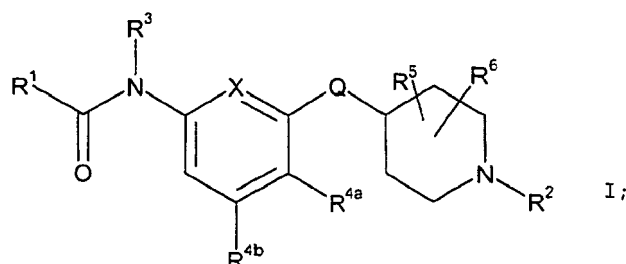
En una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se he descrito anteriormente en una composición farmacéutica adaptada para su administración bucal y/o sublingual o nasal. La presente realización proporciona la administración del compuesto activo de una manera que evita complicaciones gástricas, tales como 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 unos perfiles de solubilidad particularmente favorables para facilitar unas composiciones farmacéuticas sublinguales/ bucales. Tales composiciones farmacéuticas requieren normalmente unas concentraciones relativamente altas de principios activos para administrar cantidades suficientes de principios activos al área superficial limitada de la mucosa sublingual/ bucal durante el tiempo relativamente corto en el que la composición farmacéutica está en contacto con el área superficial, para permitir la absorción del principio activo. Por lo tanto, la actividad muy alta de los compuestos de la presente invención facilita su idoneidad para las composiciones farmacéuticas sublinguales/ bucales.

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 calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención son en general efectivos a lo largo de 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 se determinará realmente por 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 lo tanto, no se pretende que los intervalos de dosificación anteriores limiten el alcance de la invención en modo alguno. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse unas dosis aún mayores sin provocar efecto secundario nocivo alguno, con la condición de que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo de todo el día.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



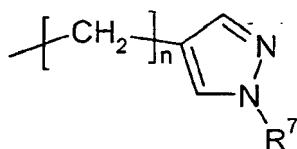
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Q es oxígeno o azufre;

X es $-\text{C}(\text{R}^{4c})=$ o $\text{N}=\text{}$;

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo de fórmula II



II

R^3 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor;

cuando X es $-\text{C}(\text{R}^{4c})=$, R^{4c} es hidrógeno, halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor;

R^5 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor;

R^6 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor, con la condición de que R^6 pueda ser alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sólo cuando R^5 es diferente de hidrógeno;

R^7 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno; y

R^7 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno; y

n es un número entero de 1 a 6, inclusive;

en el que

se entiende por que el término "heterociclo" significa un anillo de 5- o 6 miembros saturado o no saturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente benzocondensado;

el término "alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo sustituido", significa un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, respectivamente, sustituido una o más veces independientemente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

se considera que los términos "fenilo sustituido" y "heterociclo sustituido" significan que el resto cíclico en uno u otro caso está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, preferiblemente de uno a cinco, cada uno seleccionado independientemente; o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciano y nitro, en el que cada sustituyente alquilo, alcoxilo y alquiltio puede estar sustituido adicionalmente de manera independiente con alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o con de uno a cinco grupos halógeno seleccionados entre flúor y cloro; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio y pirimidiniloxilo, en el que el resto feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio y pirimidiniloxilo puede estar adicionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_2$; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en acilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y adicionalmente sustituido con de cero a un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno o metilo, cada uno de R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} , si está presente, es independientemente hidrógeno o halógeno, R^5 es hidrógeno o metilo y R^6 es hidrógeno o metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , si está presente, y R^6 , son cada uno hidrógeno.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en el que R^2 es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_3$ opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes flúor.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en el que R^1 es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en el que R^1 es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, en el que el heterociclo está seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, N–metilpirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, N–acetiltiazolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indolilo, y en el que se entiende que sustituido significa que el resto de anillo está sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno; o sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y alquiltio C_1-C_4 , ciano y nitro, en el que cada sustituyente alquilo, alcoxilo y alquiltio puede estar sustituido adicionalmente de manera independiente con alcoxilo C_1-C_2 o con de uno a cinco grupos halógeno, cada uno seleccionado independientemente entre flúor y cloro; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio y pirimidiniloxilo, en el que el resto feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio o pirimidiniloxilo puede estar adicionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_2 y alcoxilo C_1-C_2 ; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en acilo C_1-C_4 y alcoxycarbonilo C_1-C_4 , y adicionalmente sustituido con de cero a un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y alquiltio C_1-C_4 .

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^1 es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, en el que el resto heterociclo está seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, indolilo, benzofuranilo, furanilo, tiofenilo, benzodioxolilo y tiazolidinilo, y en el que se considera que sustituido significa que el resto de anillo está sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno; o sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , ciano y nitro, en el que cada sustituyente alquilo, alcoxilo y alquiltio puede estar sustituido adicionalmente de manera independiente con alcoxilo C_1-C_2 o con de uno a cinco grupos halógeno, cada uno seleccionado independientemente entre flúor y cloro; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio y pirimidiniloxilo, en el que el resto feniloxilo, benciloxilo, feniltio, benciltio o pirimidiniloxilo puede estar adicionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_2 y alcoxilo C_1-C_2 ; o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en acilo C_1-C_4 y alcoxycarbonilo C_1-C_4 , y adicionalmente sustituido con de cero a un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y alquiltio C_1-C_4 .

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en el que R^1 es alquilo C_3-C_6 , alquilo C_3-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; en el que el resto heterociclo es piridinilo o tiofenilo; y en el que se entiende que alquilo sustituido y cicloalquilo sustituido significan alquilo o cicloalquilo sustituido de 1 a 5 veces con halógeno, cada uno seleccionado independientemente, o sustituido 1–3 veces independientemente con halógeno y 1–2 veces independientemente con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_3 , o sustituido 1–3 veces independientemente con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_3 ; y se considera que significa que el resto de anillo está sustituido con de uno a tres sustituyentes halógeno, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro y bromo; o sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , ciano y nitro, en el que cada sustituyente alquilo y alcoxilo puede estar sustituido adicionalmente de manera independiente con de uno a cinco grupos flúor, y en el que se considera que heterociclo sustituido significa que el anillo heterocíclico está sustituido con halógeno o nitro.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, en el que se entiende que fenilo sustituido y heterociclo sustituido significan que el resto cíclico en uno u otro caso está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, preferiblemente de uno a cinco, cada uno seleccionado independientemente; o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , ciano y nitro, en el que cada sustituyente alquilo y alcoxilo puede estar sustituido adicionalmente de manera independiente con de uno a cinco grupos halógeno seleccionados entre flúor y cloro.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–9, para su uso como un producto farmacéutico.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–9, para su uso en el tratamiento o la

prevención de la migraña en un mamífero.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la migraña en un mamífero.

- 5 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el mamífero es un humano.