Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-21173

TITULO 2-CARBONILAMINO-6-PIPERIDINAMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS Y 1-CARBONILAMINO 3 PIPERIDINAMINOBENZENOS SUSTITUIDOS COMO 5 HT_{1F} AGONISTAS

CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 211/58, 401/14, 401/12, 401/06 A61K31/444, 31/4436, 31/4439 31/4409, A61P25/06

SOLICITANTE ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN Lilly Corporate Cneter, Indianapolis Indiana 46285 E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA, Marzo 2 de 2006

P200600018

06/18

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06021173 30000003 Folios: 357
Fecha (AMD): 2006-03-03 09:22:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAM
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-04-2006

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY
Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 Nº. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/025607 Fecha Septiembre 3, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/035499 Fecha Abril 21, 2005

(6) **Título (54)** **2-CARBONILAMINO-6-PIPERIDINAMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS Y 1-CARBONILAMINO-3-PIPERIDINAMINOBENZENOS SUSTITUIDOS COMO 5-HT$_{1F}$ AGONISTAS.**

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 211/58, 401/14, 401/12, 401/06, A61K 31/444, 31/4436, 31/4439, 31/4409 ; A61P 25/06

(8) **Prioridad** SI [X] N [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Septiembre 12, 2003	60/502,780

(9) **Comprobante de pago No.** 06-14410, 16667 **Fecha** 21/02/06; 02/03/06

(10) **ANEX S**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/025607

Maria-Jesus Blanco-Pillado
11874 Gray Eagle Drive
Fishers, Indiana 46037
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Española

Michael Philip Cohen
8141 Bowline Court
Indianapolis, Indiana 46236
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Sandra Ann Filla
1542 Arborwoods Drive
Brownsburg, Indiana 46112
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Kevin John Hudziak
5944 Magnificent Lane
Indianapolis, Indiana 46234
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Daniel Timothy Kohlman
6281 East Old Otto Court
Camby, Indiana 46113
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Dana Rae Benesh
13287 Beckwith Drive
Westfield, Indiana 46074
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Frantz Victor
4855 North Tuxedo Street
Indianapolis, Indiana 46205
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Yao-Chang Xu
10815 Timber Springs Drive East
Fishers, Indiana 46038
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Bai-Ping Ying

7717 Hidden Ridge
Fishers, Indiana 46038
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DeAnna Platt Zacheri
8555 Providence Drive
Noblesville, Indiana 46060
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Deyi Zhang
1372 Kirklees Drive
Carmel, Indiana 46032
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Brian Michael Mathes
7840 Fawn Wood Drive
Indianapolis, Indiana 46278
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021173 00000000 Folios: 357
Fecha (AMD): 2006-03-03 09:22:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,410
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832337	21/02/2006	5,000,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85	EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	388,000.00
			TOTAL : $	388,000.00

SON: TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

6

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021173 06009003 Folios: 357
Fecha (AMD): 2006-03-03 09:22:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 PAGE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 16,667
FECHA : MARZO 2 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51136198	02/03/2006	1,535,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	75,000.00
			TOTAL : $	75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

7

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita — Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana — Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana — 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana — 8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-8531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

CONO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA Y FOTOCOPIA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11) E

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

8

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

30 NOV 2004

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

MONICA ZULAY BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

30 NOV 2004

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

10

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. **Country: United States of America**

2. **This public document has been signed by** *Catherine Michel*

3. **acting in the capacity of circuit court clerk in & for** *Johnson* **County**

4. **and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana**

Certified

5. **at Indianapolis, Indiana**

6. **this** *Twenty-second* **day of** *July, 2003*

7. **by Secretary of State of Indiana**

8. **No. A2003-** *11279*

9. **Seal/Stamp:**

10. **Signature:**

Todd Rokita

Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

ICONO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HA SIDO TENIDO A LA VISTA
30 NOV 2004
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA SALMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FISHER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
17 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Peter G. Stringer
of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of America
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):

NOTARY PUBLIC SEAL INDIANA

Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Peter G. Stringer
mayor de edad y domiciliado
7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 NOV 2004
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
MONICA MARIA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

X16104

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 April 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/035499 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 211/58, 401/14, 401/12, 401/06, A61K 31/444, 31/4436, 31/4439, 31/4409

(21) International Application Number: PCT/US2004/025607

(22) International Filing Date: 3 September 2004 (03.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/502,780 12 September 2003 (12.09.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BLANCO-PILLADO, Maria-Jesus [ES/US]; 7278 North Hawthorne Lane, Indianapolis, IN 46250 (US). COHEN, Michael, Philip [US/US]; 8141 Bowline Court, Indianapolis, IN 46236 (US). FILLA, Sandra, Ann [US/US]; 1542 Arburwoods Drive, Brownsburg, IN 46112 (US). HUDZIAK, Kevin, John [US/US]; 5944 Magnificent Lane, Indianapolis, IN 46234 (US). KOHLMAN, Daniel, Timothy [US/US]; 6281 East Old Otto Court, Camby, IN 46113 (US). BENESH, Dana, Rae [US/US]; 13287 Beckwith Drive, Westfield, IN 46074 (US). VICTOR, Frantz [US/US]; 4855 North Tuxedo Street, Indianapolis, IN 46205 (US). XU, Yao-Chang [US/US]; 10815 Timber Springs Drive East, Fishers, IN 46038 (US). YING, Bai-Ping [US/US]; 7717 Hidden Ridge, Fishers, IN 46038 (US). ZACHERL, DeAnna, Platt [US/US]; 8555 Providence Drive, Noblesville, IN 46060 (US). ZHANG, Deyi [US/US]; 1372 Kirklees Drive, Carmel, IN 46032 (US).

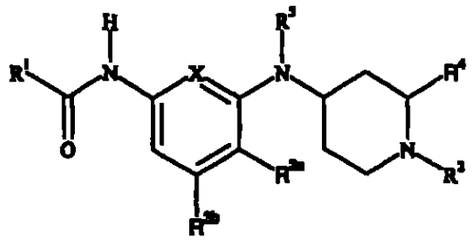
(74) Agent: TUCKER, R., Craig; ELI LILLY AND COMPANY, P. O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

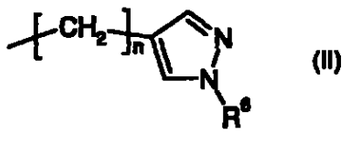
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-CARBONYLAMINO-6-PIPERIDINAMINOPYRIDINES AND SUBSTITUTED 1-CARBONYLAMINO-3-PIPERIDINAMINOBENZENES AS 5-HT1F AGONISTS



(I)



(II)

(57) Abstract: ABSTRACT The present invention relates to compounds of formula I: (I) or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, where; X is C(R^{2a}= or N=; R^1 is C_2-C_6 alkyl, substituted C_2-C_6 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, substituted C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle; R^2 is hydrogen, C_1-C_3 *n*-alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl, or a group of formula II (II) provided that when R^1 is C_2-C_6 alkyl or substituted C_2-C_6 alkyl, R^2 is hydrogen or methyl; R^{2a}, R_{2b}, and, when X is C(R^{2a})=, R^{2a}, are each independently hydrogen, fluoro, or methyl, provided that no more than one of R^{2a}, R^{2b}, and R^{2a} may be other than hydrogen; R^4 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, or C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl, provided that when R^{2a} is other than hydrogen, R^5 is hydrogen; R^6 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; and n is an integer from 1 to 6 inclusively. The compounds of the present invention are useful for activating 5-HT_{1F} receptors, inhibiting neuronal protein extravasation, and for the treatment or prevention of migraine in a mammal.

WO 2005/035499 A1

SK, TR). OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

SUBSTITUTED 2-CARBONYLAMINO-6-PIPERIDINAMINOPYRIDINES AND SUBSTITUTED 1-CARBONYLAMINO-3-PIPERIDINAMINOBENZENES AS 5-HT_{1F} AGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Until recently, theories regarding the pathophysiology of migraine have been dominated since 1938 by the work of Graham and Wolff. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 39:737-63, 1938. They proposed that the cause of migraine headache was vasodilatation of extracranial vessels. This view was supported by knowledge that ergot alkaloids and sumatriptan, a hydrophilic 5-HT_1 agonist which does not cross the blood-brain barrier, induce contraction of cephalic vascular smooth muscle and are effective in the treatment of migraine. Humphrey, *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 600:587-600, 1990. Recent work by Moskowitz has shown, however, that the occurrence of migraine headaches is independent of changes in vessel diameter. *Cephalalgia*, 12:5-7, 1992.

Moskowitz has proposed that currently unknown triggers for pain stimulate trigeminal ganglia that innervate vasculature within the cephalic tissue, giving rise to release of vasoactive neuropeptides from axons on the vasculature. These released neuropeptides then activate a series of events, a consequence of which is pain. This neurogenic inflammation is blocked by sumatriptan and ergot alkaloids by mechanisms involving 5-HT receptors, believed to be closely related to the 5-HT_{1D} subtype, located on the trigeminovascular fibers. *Neurology*, 43(suppl. 3):S16-S20 1993. Sumatriptan, in fact, has high affinity for the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors, K_i = 10.3 nM and 5.1 nM, respectively, which activity may be indicative of vasoconstrictive activity. Sumatriptan and similar compounds previously advanced for the treatment of migraine had tended to be selected on the basis of this vasoconstrictive activity under the premises of the prior art models for migraine.

Serotonin (5-HT) exhibits diverse physiological activity mediated by at least seven receptor classes, the most heterogeneous of which appears to be 5-HT_1. A human gene which expresses one of these 5-HT_1 receptor subtypes, named 5-HT_{1F}, was isolated by Kao and coworkers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:408-412, 1993. This 5-HT_{1F} receptor exhibits a pharmacological profile distinct from any serotonergic receptor yet described. It was found that sumatriptan, in addition to the above mentioned strong affinities for the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors, also has affinity for the 5-HT_{1F} receptor subtype, with a K_i of about 23 nM. This suggests a possible role for the 5-HT_{1F} receptor in migraine.

Various 5-HT_{1F} receptor agonists have subsequently been developed which have shown relative selectivity for the 5-HT_{1F} receptor subclass and it has been shown that such selectivity generally reduces the vasoconstrictive activity characteristic of other compounds advanced as potential agents for the treatment of migraine and associated disorders.

Included among these 5-HT_{1F} receptor agonists are compounds disclosed in the following:

- U.S. Patents 5,708,187 and 5,814,653, describing a family of 6-substituted-3-amino(alkyl)-tetrahydrocarbazoles and 7-substituted-4-amino(alkyl)cyclohepta[7,6b]indoles;
- U.S. 5,521,196, U.S. 5,721,252, U.S. 5,521,197, and WO 96/29075, describing various families of 5-substituted piperidin-3-yl-indoles and 5-substituted 1,2,3,6 tetrahydropyridin-3-yl-indoles;
- WO 97/13512 describing a family of 5-substituted 3-aminoethylindoles;
- WO 98/46570 describing a family of 5-substituted indoles, pyrrolo[3,2-b]pyridines, benzofurans, and benzothiophenes, having the 3-position substituted with octahydroindolizinyl, octahydro-2H-quinolizinyl, decahydropyrido[1,2-a]azepinyl, 1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizinyl, 1,3,4,6,9,9a-hexahydro-2H-quinolizinyl, or 1,4,6,7,8,9,10,10a-octahydropyrido[1,2-a]azepinyl;
- WO 98/20875 and WO 99/25348 describing two families of 5-substituted piperidin-3-yl-azaindoles and 5-substituted 1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl-azaindoles;

WO 00/00487 describing a family of 5-substituted (piperidin-3-yl or 1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl)indoles, azaindoles, benzofurans, and benzothiophenes;

WO 98/08502 describing a family of 8-substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-dibenzofuranamines and 9-substituted-2-aminocyclohepta[b]benzofurans;

WO 98/55115 describing a family of 3-amino-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole-6-carboxamides and 4-amino-10H-cyclohepta[7,6-b]indole-7-carboxamides;

WO 98/15545 describing a select family of 3,5-disubstituted indoles and benzofurans;

WO 00/00490 describing a family of 5-allyl-substituted (piperidin-3-yl or 1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl)indoles, azaindoles, benzofurans, and benzothiophenes;

WO 00/47559 describing a family of 4-(3-substituted-benzoyl)piperidines;

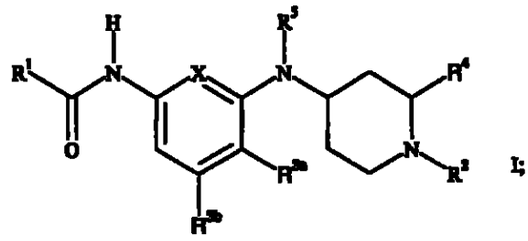
WO 00/50426 describing a family of 3,5-disubstituted azabenzofurans; and

WO 00/34266 describing a family of 3-heteroaryl-5-(2-(aryl or heteroaryl)-2-oxoethyl)indoles.

Continued research has now surprisingly yielded a new and unexpected class of novel selective 5-HT_{1F} agonists having distinct chemical and receptor binding properties, which inhibit peptide extravasation, while avoiding significant vasoconstrictive activity, and are therefore useful for the treatment of migraine and other 5-HT_{1F} receptor associated disorders.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to substituted 2-carbonylamino-6-piperidinaminopyridines and substituted 1-carbonylamino-3-piperidinaminobenzenes compounds of the general formula I:



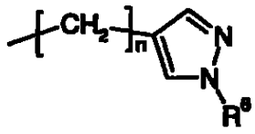
I;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, where;

X is $-C(R^{3a})=$ or $-N=$;

R^1 is C_2-C_6 alkyl, substituted C_2-C_6 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, substituted C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle;

R^2 is hydrogen, C_1-C_3 *n*-alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl, or a group of formula II



II

provided that when R^1 is C_2-C_6 alkyl or substituted C_2-C_6 alkyl, R^2 is hydrogen or methyl;

R^{3a}, R^{3b}, and, when X is $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, are each independently hydrogen, fluoro, or methyl, provided that no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen;

R^4 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, or C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl, provided that when R^{3a} is other than hydrogen, R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; and

n is an integer from 1 to 6 inclusively.

The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. In another embodiment, the present invention relates to pharmaceutical compositions adapted for the activation of 5-HT_{1F} receptors, for the inhibition of neuronal protein extravasation, and/or for the treatment or prevention of migraine in mammals, particularly humans, containing a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In addition, the present invention relates to a method for activating 5-HT_{1F} receptors in mammals, particularly humans, comprising administering to a mammal in need of such activation an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Moreover, the present invention relates to a method for inhibiting neuronal protein extravasation in mammals, particularly humans, comprising administering to a mammal

in need of such inhibition an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Additionally, the present invention relates to a method for treating or preventing migraine in mammals, particularly humans, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention, an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Another aspect of the present invention relates to the use of a compound of formula I as a medicament, and in particular a medicament adapted for the activation of 5-HT_{1F} receptors, for the inhibition of neuronal protein extravasation, and/or for the treatment or prevention of migraine in mammals, particularly humans. That is to say, the present invention relates to the use of a compound of formula I for the activation of 5-HT_{1F} receptors, for the inhibition of neuronal protein extravasation, and/or for the treatment or prevention of migraine in mammals, particularly in humans.

Additionally, the present invention relates to the use of one or more compounds of formula I in the manufacture of a medicament for the activation of 5-HT_{1F} receptors, for the inhibition of neuronal protein extravasation, and/or for the treatment or prevention of migraine in mammals, particularly in humans.

Furthermore, the present invention provides for methods for the treatment and/or prevention of 5-HT_{1F}-mediated disorders comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention, particularly a human, an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. In preferred embodiments, the 5-HT_{1F}-mediated disorder is neuronal protein extravasation and/or migraine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following detailed description is provided to aid those skilled in the art in practicing the present invention. Even so, the following description should not be construed to unduly limit the present invention in that modifications and variations in the embodiments discussed herein can be made by those of ordinary skill in the art without departing from the spirit or scope of the present inventive discovery. Such modifications and variations are contemplated as being within the scope of the invention.

One embodiment of the present invention is a method for increasing activation of 5-HT_{1F} receptors, while avoiding vasoconstrictive activity, for treating a variety of

disorders that have been linked to decreased neurotransmission of serotonin in mammals. Included among these disorders are migraine, general pain, trigeminal neuralgia, dental pain or temperomandibular joint dysfunction pain, anxiety, general anxiety disorder, panic disorder, depression, disorders of sleep, chronic fatigue syndrome, premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome, post-traumatic syndrome, memory loss, dementia including dementia of aging, social phobia, autism, attention deficit hyperactivity disorder, disruptive behavior disorders, impulse control disorders, borderline personality disorder, obsessive compulsive disorder, premature ejaculation, erectile dysfunction, bulimia, anorexia nervosa, alcoholism, tobacco abuse, mutism, and trichotillomania. The compounds of this invention are also useful as a prophylactic treatment for migraine. Any of these methods employ a compound of formula I. In preferred embodiments, the mammal to be treated by the administration of the compounds of formula I is human.

In those instances where the disorders which can be treated by serotonin agonists are known by established and accepted classifications, their classifications can be found in various sources. For example, at present, the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool for identifying many of the disorders described herein. Also, the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10), provides classifications for many of the disorders described herein. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for disorders described herein, including those as described in the DSM-IV and ICD-10, and that terminology and classification systems evolve with medical scientific progress.

The use of a compound of formula I for the activation of the 5-HT_{1F} receptor, for the inhibition of neuronal peptide extravasation, in general or due to stimulation of the trigeminal ganglia specifically, and/or for the treatment of any of the disorders described above, are all embodiments of the present invention. In one preferred embodiment, the invention provides a method for the treatment of migraine in a mammal, as for example a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment, a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I. In another preferred embodiment, the invention provides a method for the prevention of migraine in a mammal, as for example a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment, a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I.

Likewise, the use of a compound of formula I, or a combination of more than one compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the activation of the 5-HT_{1F} receptor, for the inhibition of neuronal peptide extravasation, in general or due to stimulation of the trigeminal ganglia specifically, and/or for the treatment of any of the disorders described above, are also all embodiments of the present invention.

The general chemical terms used throughout have their usual meanings. For example, the term alkyl refers to a branched or unbranched saturated hydrocarbon group. The term "*n*-alkyl" refers to an unbranched alkyl group. By way of illustration, but without limitation, the term "C_1-C_2 alkyl" refers to methyl and ethyl. The term "C_1-C_3 *n*-alkyl" refers to methyl, ethyl, and *n*-propyl. The term "C_1-C_3 alkyl" refers to methyl, ethyl, *n*-propyl, and isopropyl. The term "C_1-C_4 alkyl" refers to methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, and *t*-butyl. The term "C_1-C_6 alkyl" refers to all branched and unbranched alkyl groups having from one to six carbon atoms. The term "C_2-C_6 alkyl" refers to all branched and unbranched alkyl groups having from two to six carbon atoms. The term "C_3-C_6 cycloalkyl" refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. The term "C_3-C_7 cycloalkyl" also includes cycloheptyl. Cycloalkylalkyl refers to a cycloalkyl moiety linked through an *n*-alkyl chain, as for example, but not limited to, "C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl," which refers to a C_3-C_6 cycloalkyl moiety linked through a 1 to 3 carbon *n*-alkyl chain. Each alkyl, cycloalkyl, and cycloalkylalkyl group may be optionally substituted as provided for herein. Among compounds wherein R^1 is cycloalkyl, compounds wherein X is –N= are preferred over compounds wherein X is -C(R^{3C})=.

The terms "alkoxy", "phenyloxy", "benzyloxy" and "pyrimidinyloxy" refer to an alkyl group, phenyl group, benzyl group, or pyrimidinyl group, respectively, each optionally substituted as provided for herein, that is bonded through an oxygen atom.

The terms "alkylthio", "phenylthio", and "benzylthio" refer to an alkyl group, phenyl group, or benzyl group, respectively, each optionally substituted as provided for herein, that is bonded through a sulfur atom.

The term "C_1-C_4 acyl" refers to a formyl group or a C_1-C_3 alkyl group bonded through a carbonyl moiety. The term "C_1-C_4 alkoxycarbonyl" refers to a C_1-C_4 alkoxy group bonded through a carbonyl moiety. The term C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl refers to a C_3-C_6 cycloalkyl group bonded through a carbonyl moiety.

The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo, or iodo. Preferred halo groups are fluoro, chloro, and bromo. More preferred halo groups are fluoro and chloro.

The term "heterocycle" is taken to mean a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring containing from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, said ring optionally being benzofused. Exemplary heterocycles, for the purposes of the present invention, include furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyridinyl, N-methylpyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, N-acetylthiazolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and the like. Exemplary benzofused heterocycles, for the purposes of the present invention, include isoquinolinyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, and the like, all of which may be optionally substituted, which also includes optionally substituted on the benzo ring when the heterocycle is benzofused.

In one embodiment, preferred heterocycles include furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyridinyl, N-methylpyrrolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzodioxolyl, and thiazolidinyl, all of which may be optionally substituted.

In yet another embodiment, preferred heterocycles include pyridinyl, thiophenyl, and furanyl, all of which may be optionally substituted.

Substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkoxy, or alkylthio, means an alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkoxy, or alkythio group, respectively, substituted one or more times independently with a substituent selected from the group consisting of halo, hydroxy, and C_1-C_3 alkoxy. Substitutions on cycloalkylalkyl moieties may be on the ring portion or the alkyl linker portion or both. Preferred substitutions include substitution 1-5 times with halo, each independently selected, or substituted 1-3 times with halo and 1-2 times independently with a group selected from hydroxy and C_1-C_3 alkoxy, or substituted 1-3 times independently with a group selected from hydroxy and C_1-C_3 alkoxy, provided that no more than one hydroxy and/or alkoxy substituent may be attached through the same carbon.

The terms "substituted phenyl" and "substituted heterocycle" are taken to mean that the cyclic moiety in either case is substituted with one or more halo substituents, preferably one to five, more preferably one to three, each independently selected; or substituted with one or more substituents, preferably one to two substituents,

independently selected from the group consisting of halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, cyano, and nitro, wherein each alkyl, alkoxy and alkylthio substituent can be further substituted independently with C_1-C_2 alkoxy or with one to five halo groups selected from fluoro and chloro; or substituted with one substituent selected from the group consisting of phenyloxy, benzyloxy, phenylthio, benzylthio, and pyrimidinyloxy, wherein the phenyloxy, benzyloxy, phenylthio, benzylthio, and pyrimidinyloxy moiety can be further substituted with one to two substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_2 alkyl, and C_1-C_2 alkoxy, wherein each alkyl and alkoxy group can be further substituted with 1 to 3 fluoro groups; or substituted with one substituent selected from the group consisting of C_1-C_4 acyl and C_1-C_4 alkoxycarbonyl, and further substituted with zero to one substituent selected from the group consisting of halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 alkylthio. When a substituent is halo, preferred halo groups are fluoro, chloro, and bromo.

In another embodiment, preferred substitutions for "substituted phenyl" and "substituted heterocycle" include substitution with one or more halo substituents, preferably one to five, more preferably one to three, each independently selected; or substituted with one or more substituents, preferably one to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, cyano, and nitro, wherein each alkyl and alkoxy substituent can be further substituted independently with one to five halo groups selected from fluoro and chloro.

In another embodiment, preferred substitutions for "substituted phenyl" include substitution with one or three independently selected halo substituents; or substituted with one to two substituents, independently selected from the group consisting of halo, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and cyano.

Abbreviations used herein are defined as follows:

BINAP means 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'binaphthyl.

DMF means N,N-dimethylformamide.

DMSO means dimethylsulfoxide.

$Pd_2(dba)_3$ means tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)

$Pd(OAc)_2$ means palladium diacetate.

THF means tetrahydrofuran.

The term "amino protecting group" as used in this specification refers to a substituent commonly employed to block or protect the amino functionality while reacting other functional groups on the compound. Examples of such amino-protecting groups include the formyl group, the trityl group, the phthalimido group, the acetyl group, the trichloroacetyl group, the chloroacetyl, bromoacetyl, and iodoacetyl groups, urethane-type blocking groups such as benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl ("FMOC"), *t*-butoxycarbonyl (*t*-BOC), and the like; and like amino protecting groups. The species of amino protecting group employed is not critical so long as the derivatized amino group is stable to the conditions of subsequent reactions on other positions of the molecule and can be removed at the appropriate point without disrupting the remainder of the molecule. The selection and use (addition and subsequent removal) of amino protecting groups is well known within the ordinary skill of the art. Further examples of groups referred to by the above terms are described by T.W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley and Sons, New York, NY, 1999, chapter 7, hereafter referred to as "*Greene*".

The term "pharmaceutical" or "pharmaceutically acceptable" when used herein as an adjective, means substantially non-toxic and substantially non-deleterious to the recipient.

By "pharmaceutical composition" it is further meant that the carrier, solvent, excipients and salt must be compatible with the active ingredient of the composition (e.g. a compound of formula I). It is understood by those of ordinary skill in this art that the terms "pharmaceutical formulation" and "pharmaceutical composition" are generally interchangeable, and they are so used for the purposes of this application.

The term "acid addition salt" refers to a salt of a compound prepared by reaction of the compound with a mineral or organic acid. The compounds of the present invention form pharmaceutically acceptable acid addition salts with a wide variety of organic and inorganic acids and include the physiologically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. Such salts are also embodiments of this invention. A "pharmaceutically-acceptable (acid) addition salt" is formed from a pharmaceutically-acceptable acid as is well known in the art. Such salts include the pharmaceutically acceptable salts exemplified in Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, (1977), which are well known to those skilled in the art.

Inorganic acids commonly employed to form such salts include hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like. Organic acids commonly employed to form such salts include p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, p-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid and the like. Examples of such pharmaceutically acceptable salts thus are the sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, caproate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, sulfonate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, β-hydroxybutyrate, glycollate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, mandelate and the like. It is well known that such compounds can form salts in various molar ratios to provide for example the hemi-acid, mono-acid, di-acid salts, etc.

The term "effective amount" means an amount of a compound of formula I which is capable of activating 5-HT_{1F} receptors and/or inhibiting neuronal protein extravasation.

The term "suitable solvent" refers to any solvent, or mixture of solvents, inert to the ongoing reaction that sufficiently solubilizes the reactants to afford a medium within which to effect the desired reaction.

It is understood that compounds of the present invention may exist as stereoisomers. As such, all enantiomers, diastereomers, and mixtures thereof, are included within the scope of the present invention. Where specific stereochemistries are identified in this application, the Cahn-Prelog-Ingold designations of (R)- and (S)- and the cis and trans designation of relative stereochemistry are used to refer to specific isomers and relative stereochemistry. While all enantiomers, diastereomers, and mixtures thereof, are contemplated within the present invention, preferred embodiments are single enantiomers and single diastereomers.

While all of the compounds of the present invention are useful as 5-HT_{1F} agonists, certain classes are preferred, as for example, compounds having any of the following enumerated selections of substituents: Compounds wherein

1) R^1 is phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle;

2) R^1 is substituted phenyl;

3) R^1 is mono- or di- substituted phenyl wherein the substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, phenyloxy, benzyloxy, cyano, and nitro;

4) R^1 is mono- or di- substituted phenyl wherein the substituents are independently selected from halo, C_1-C_2 alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and trifluoroethoxy;

5) R^1 is mono- or di-substituted phenyl wherein the substituents are independently selected from halo, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy;

6) R^1 is mono-, di- or tri-halo substituted phenyl;

7) R^1 is heterocycle or substituted heterocycle;

8) R^1 is heterocycle or substituted heterocycle wherein the heterocycle is selected from the group consisting of furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyridinyl, N-methylpyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, N-acetylthiazolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoquinolinyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, and indolyl;

9) R^1 is a substituted or unsubstituted heterocycle wherein the heterocycle is selected from the group consisting of pyridinyl, indolyl, furanyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzodioxolyl, and thiazolidinyl;

10) R^1 is a substituted or unsubstituted heterocycle wherein the heterocycle is selected from the group consisting of pyridinyl, thiophenyl, and furanyl;

11) R^1 is mono-, di-, or tri- halo-substituted heterocycle, each halo group being independently selected;

12) R^1 is mono- or di- substituted heterocycle, wherein one of the substituents is selected from the group consisting of C_1-C_2 alkoxy, phenoxy, and phenylthio;

13) R^1 is mono-substituted heterocycle, wherein the substituents is halo or nitro;

14) R^1 is mono-halo substituted heterocycle;

15) R^1 is unsubstituted heterocycle;

16) R^1 is C_2-C_6 alkyl;

17) R^1 is C_2-C_6 alkyl substituted one to five times with halo;

18) R^1 is C_3-C_7 cycloalkyl;

19) R^1 is C_3-C_7 cycloalkyl and X is –N=;

20) R^1 is cyclopropyl;

21) R^2 is hydrogen or C_1-C_3 *n*-alkyl;

22) R^2 is hydrogen or methyl;

23) R^2 is pyrazolylalkyl or N-substituted pyrazolylalkyl;

24) R^2 is pyrazol-4-yl-ethyl;

25) R^2 is 1-(C_1-C_3 alkyl)pyrazol-4-yl-ethyl;

26) R^2 is cyclopropylmethyl;

27) R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are each hydrogen;

28) One of R^{3b} or R^{3c} if present, is fluoro;

29) R^4 is hydrogen;

30) When X is –C(R^{3C})=, R^4 is methyl;

31) R^5 is hydrogen;

32) R^5 is methyl;

33) R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen;

34) R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen, and R^4 is hydrogen;

35) R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen, R^4 is hydrogen, and R^5 is hydrogen or methyl;

36) R^{3b}, and R^{3c} if present, are hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3b} and R^{3c} may be other than hydrogen, R^4 is hydrogen, and R^5 is hydrogen or methyl;

37) R^2 is hydrogen or methyl, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are each hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen, R^4 is hydrogen, and R^5 is hydrogen or methyl;

38) R^1 is mono-, di-, or tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently selected from halo, C_1-C_2 alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and trifluoroethoxy, R^2 is hydrogen or methyl, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are each hydrogen or fluoro, provided no more than one

of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen, R^4 is hydrogen, and R^5 is hydrogen or methyl;

39) R^1 is mono-, di-, or tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently selected from halo, R^2 is hydrogen or methyl, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are each hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen, R^4 is hydrogen, and R^5 is hydrogen or methyl;

40) R^1 is a substituted or unsubstituted heterocycle selected from the group consisting of pyridinyl, indolyl, benzofuranyl, furanyl, thiophenyl, benzodioxolyl, and thiazolidinyl, R^2 is hydrogen or methyl, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are each hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen, R^4 is hydrogen, and R^5 is hydrogen or methyl;

41) R^1 is a substituted or unsubstituted heterocycle selected from the group consisting of pyridinyl, thiophenyl, and furanyl, R^2 is hydrogen or methyl, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} if present, are each hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen, R^4 is hydrogen, and R^5 is hydrogen or methyl;

It will be understood that the above classes may be combined to form additional preferred classes, as for example the combination of preferred selections for two or more substituents. Illustrative examples of combinations of preferred classes forming additional preferred classes are:

42) the combination of any one of preferred classes 1) through 20) with any one of preferred classes 21) through 26);

43) the combination of any one of preferred class 42) with preferred class 27) or 28);

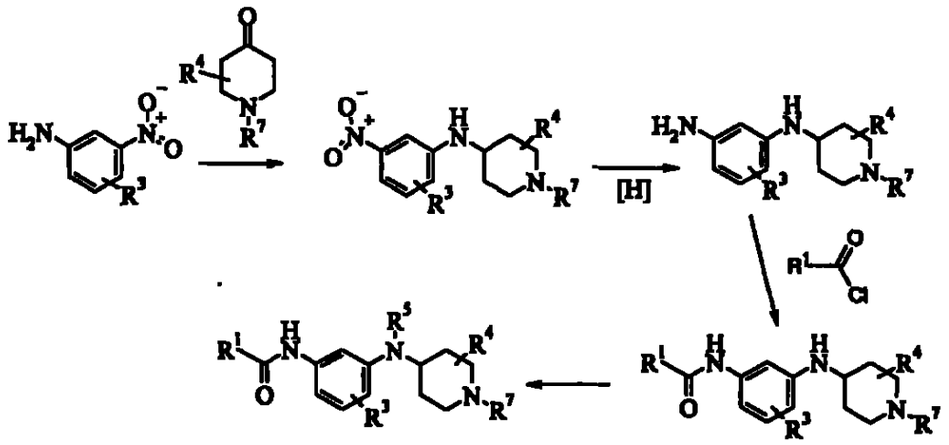
44) the combination of any one of preferred classes 42) or 43) with preferred class 29) or 30);

45) the combination of any one of preferred classes 42), 43), or 44) with preferred class 31) or 32);

The compounds of the present invention may be synthesized through a number of alternative routes. Schemes 1-7 relate to the synthesis of compounds wherein X is

-C(R^{3a})=. Schemes 8 and 9 relate to the synthesis of compounds wherein X is –N=. Suitable reaction conditions for the steps of these schemes are well known in the art and appropriate substitutions of solvents and co-reagents are within the skill of the art. Likewise, it will be appreciated by those skilled in the art that synthetic intermediates may by isolated and/or purified by various well known techniques as needed or desired, and that frequently, it will be possible to use various intermediates directly in subsequent synthetic steps with little or no purification. All substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined, and all reagents are well known and appreciated in the art.

Scheme 1:



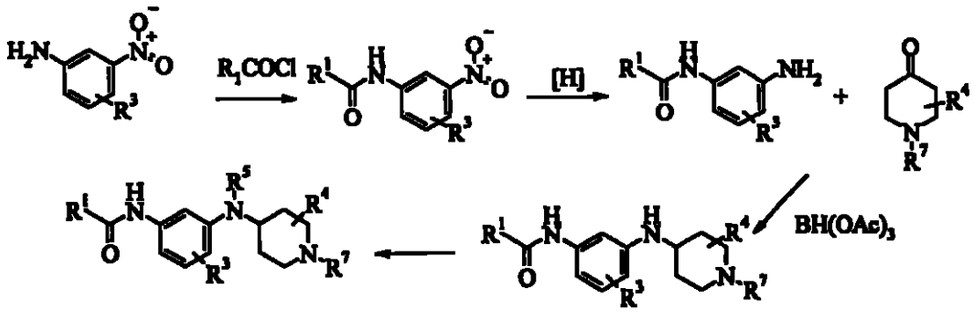
Compounds of the present invention wherein X is -CH= can be synthesized by methods according to Scheme 1, above, wherein R^7 is C_1-C_3 *n*-alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl, or a group of formula II, above, or a suitable nitrogen protecting group. The scheme comprises a reductive amination of an optionally R^3-substituted 3-aminonitrobenzene with the appropriate piperidin-4-one reagent, followed by reduction of the nitro group, and finally acylation of the primary amine with the appropriate R^1-acylchloride. Optionally, another reductive amiriation can then be done to obtain compounds wherein R^5 is other than hydrogen. Where R^7 is a protecting group, removal of the protecting group provides compounds of the present invention wherein R^2 is hydrogen. Further compounds wherein R^2 is other than hydrogen can then be made in a straight forward manner by alkylation of the piperidinyl nitrogen.

Reductive amination of 3-aminonitrobenzene with the appropriate piperidin-4-one reagent can be done in an inert solvent like dichloromethane, THF, toluene, or the like, at

temperatures typically between about 0 - 40°C in the presence of a borohydride such as sodium borohydride, sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride, or the like. Preferrably, the reaction is performed in dichloromethane at ambient temperature in the presence of sodium triacetoxyborohydride. Reduction of the nitro function by catalytic hydrogenation in the presence of Pd/C is performed in an appropriate solvent, such as methanol, ethanol, isopropanol, or the like, at temperatures typically between about 20 - 40°C. Preferrably, the hydrogenation is performed in methanol at ambient temperature. Finally, the acylation of the primary amine is run with an excess of the acid chloride, typically between about 1.1-1.3 equivalents, in the presence of an organic base, such as triethylamine, Hunig's base, or the like, in an appropriate solvent such as THF, CH_2Cl_2, diethyl ether, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether, dioxane, DMF, toluene, ethylacetate, acetone, or the like, at temperatures typically between about 0 - 40°C. Preferrably, the acylation is performed in THF, acetone or ethyl acetate with 1.1 equivalent of the acid chloride at ambient temperature in presence of 2.2 equivalents of triethylamine.

Compounds wherein R^5 is C_1-C_3 alkyl can by made by reductive amination with the appropriate aldehyde, in the presence of an organic acid and a suitable borohydride. Preferrably, this second amination is performed in methanol, with acetic acid and sodium cyanoborohydride at ambient temperature. Compounds wherein R^5 is C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl can by made by reaction with the appropriate cycloalkylcarbonyl chloride reageant under similar acylation conditions as described above.

Scheme 2:



Alternatively, compounds of the present invention wherein X is -CH= can be synthesized by methods according to Scheme 2, above, wherein the condesation of the

optionally R^3-substituted 3-aminonitrobenzene with the appropriate R^1-acylchloride is conducted first, followed by reduction of the nitro group and reductive amination with the appropriate piperidin-4-one reagent. As with Scheme 1, compounds wherein R^5 is other than hydrogen may be obtained through another reductive amination at the linker nitrogen. Also as with Scheme 1, where R^7 is a protecting group, removal of the protecting group provides compounds of the present invention wherein R^2 is hydrogen. Further compounds wherein R^2 is other than hydrogen can then be made in a straightforward manner by alkylation of the piperidinyl nitrogen.

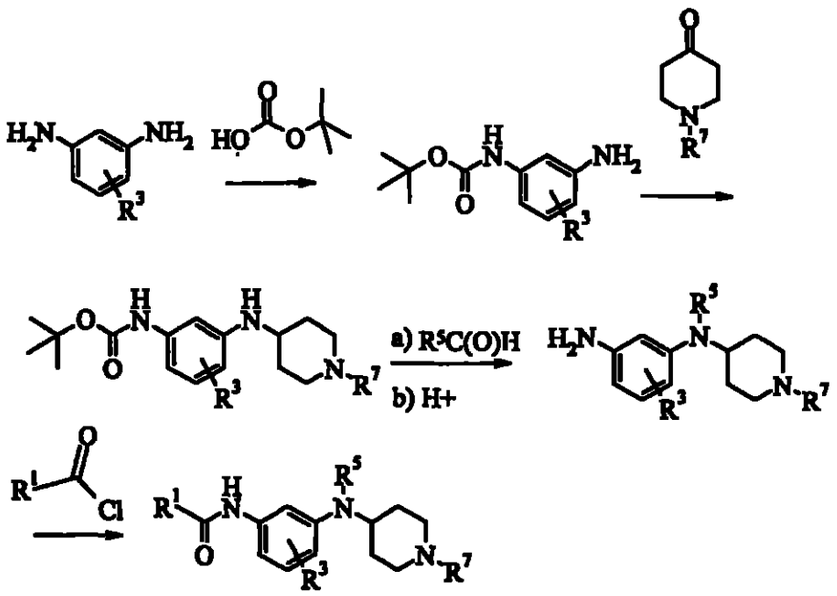
Typically, combine the optionally R^3-substituted 3-aminonitrobenzene with an appropriate solvent, such as dioxane, pyridine, THF, N,N-dimethylacetamide, or the like. Treat the mixture with the appropriate acid chloride (1.0 to 2.0 equivalents). Stir the reaction for between about 2 - 48 hr. at between about 0 - 40°C, say room temperature for about 16 hr. Transfer the reaction mixture into ethyl acetate or other suitable solvent, and wash successively with aqueous HCl (1N), aqueous NaOH (1N), saturated aqueous NaCl. Normal workup procedures on the organic layer provide the benzamide intermediate.

Add the benzamide intermediate to a warm solution (about 35 - 70°C, say about 55°C) of $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ in ethanol. Add concentrated HCl and then stir and heat the mixture at between about 50 - 65°C, say about 60°C, for between about 20 - 60 min., say about 30 min. Cool the reaction mixture and then basify the mixture to about pH 14 with aqueous NaOH. Extract the product with an appropriate solvent, such as ethyl acetate or the like. Normal workup procedures on the combined organic layers provide the aminobenzamide intermediate.

Stir a mixture of the aminobenzamide intermediate, N-protected-4-piperidone, and powdered molecular sieve (4Å), in an appropriate solvent such as THF, dichloroethane, methylene chloride, or the like, under an inert atmosphere. Add glacial acetic acid. After between about 1 - 8 hr., say about 1 hr., add $NaBH(OC(O)CH_3)_3$. Allow the mixture to react for about 8 - 24 hr., at about 0°C - 40°C, say about room temperature. Pour the reaction mixture into a suitable solvent such as methylene chloride, ethyl acetate, or the like, and wash with aqueous NaOH. Normal workup procedures on the organic layer provides the desired piperidinylbenzamide.

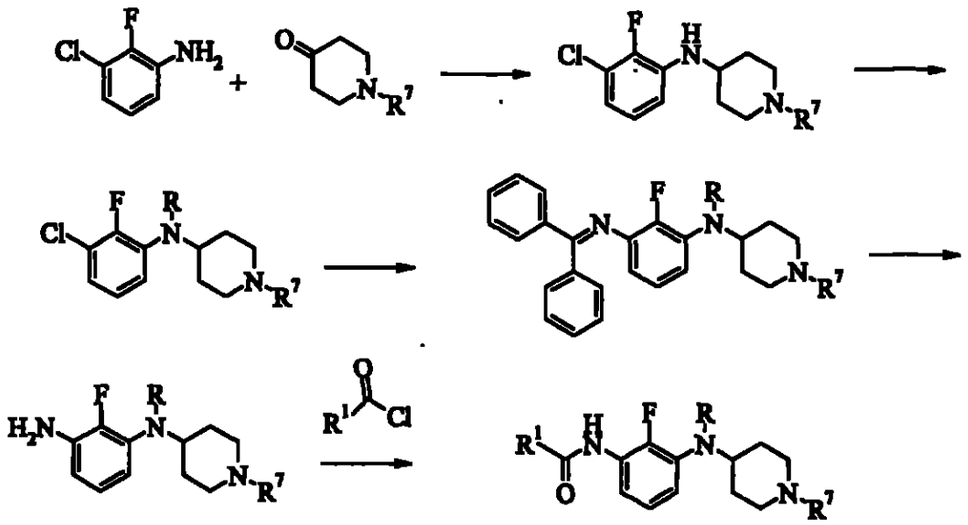
As with Scheme 1, the linker nitrogen can optionally be substituted if desired to provide compounds wherein R^5 is other than hydrogen.

Scheme 3:



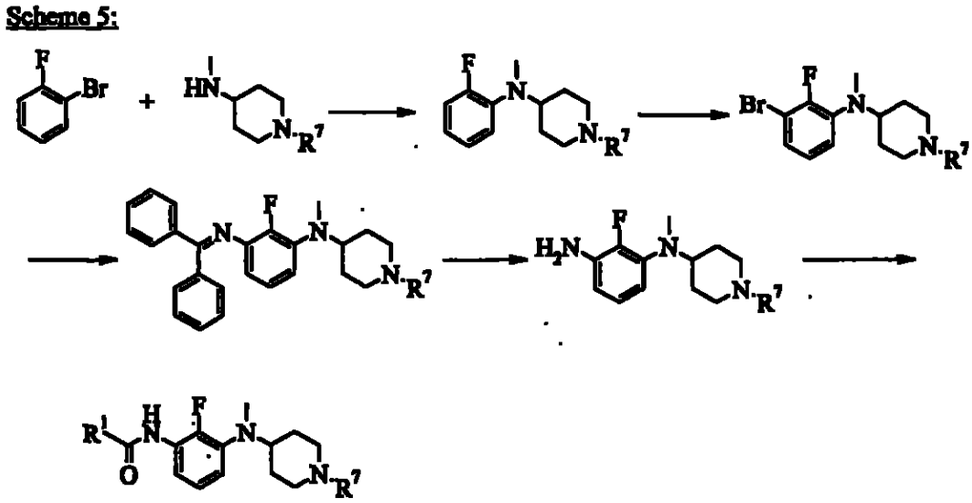
Compounds of the present invention wherein X is -CH= may also be synthesized by methods according to Scheme 3, above, comprising protection of one amino group of 1,3 diaminobenzene, reductive amination with an appropriate piperidin-4-one reagent, deprotection, and finally acylation of the primary amine with an appropriate R^1-acylchloride. Reaction conditions are similar to those in Schemes 1 and 2, above. Note also that substitution of the linker nitrogen may be performed before or after the acylation step, as desired.

Scheme 4:



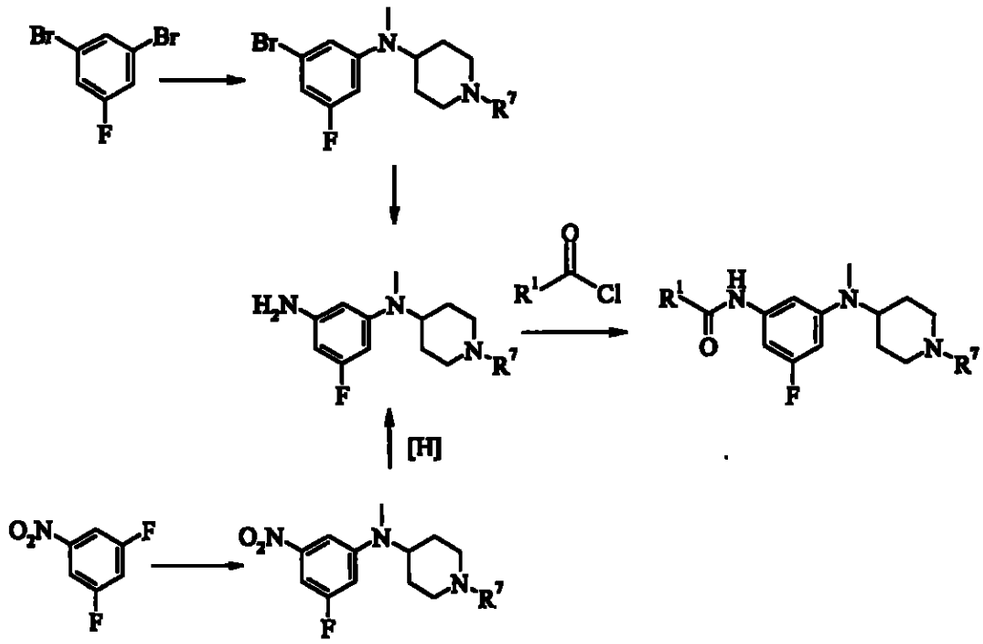
Compounds of the present invention wherein R^{3e} is fluoro can be synthesized as shown in Scheme 4. An initial reductive amination of 3-amino-1-chloro-2-fluorobenzene with an appropriately substituted 4-piperidone is followed by conversion of the chloro group to an amino group, and subsequent condensation with the appropriate R^1-acylhalide compound. Reaction conditions are similar to those in Schemes 1 - 3, above. Note also that substitution of the linker nitrogen may be performed before or after the acylation step, as desired.

Scheme 5:



Compounds wherein R^{3a} is fluoro and R^5 is C_1-C_3 alkyl can be synthesized as shown in Scheme 5 showing R^5 = methyl as an example. An initial condensation of 1-bromo-2-fluorobenzene with an appropriately substituted 4-aminopiperidine is followed by halogenation of the benzyl ring, conversion of the halo group to an amino group, and subsequent condensation with the appropriate R^1-acylhalide compound.

Scheme 6:



Compounds of the present invention wherein R^{3b} is fluoro and R^5 is C_1-C_3 alkyl can be synthesized as shown in Scheme 6 showing R^5 = methyl as an example. An initial condensation of 1,3-dibromo-5-fluorobenzene with an appropriately substituted 4-aminopiperidine is followed by conversion of the remaining bromo group to an amino group, and subsequent condensation with the appropriate R^1-acylhalide compound. Alternatively, 1,3-difluoro-5-nitrobenzene can be used in the initial condensation with an appropriately substituted 4-aminopiperidine, followed by reduction of the nitro group to an amino group, and subsequent condensation with the appropriate R^1-acylhalide compound.

Typically the 1,3-dibromo-5-fluorobenzene dissolved in an appropriate solvent, such as toluene, benzene, or the like, is combined with methyl-(1-methylpiperidin-4-

yl)amine, sodium *t*-butoxide, Pd_2dba_3, and BINAP, and heated, as for example, between 50°C and 100°C, say about 80°C, for between about 1 - 3 hr., say about 2 hr. The reaction is quenched, as for example by addition of water or other suitable means. The (3-bromo-5-fluorophenyl)-methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)-amine intermediate may be worked up by common procedures, as for example, solvent removal, extraction procedures, and/or further purification by chromatography, etc.

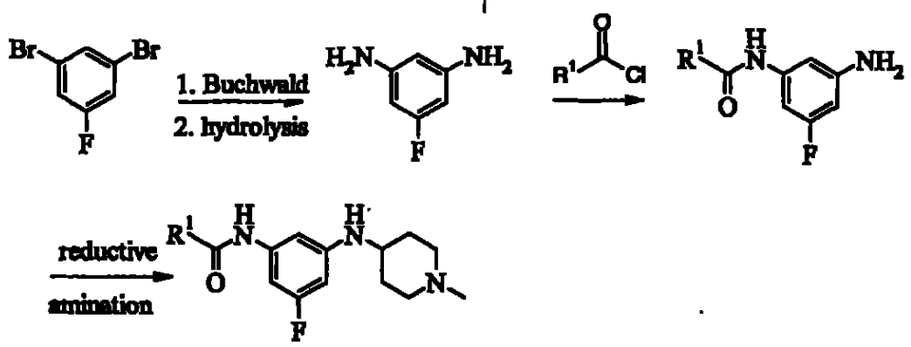
The (3-bromo-5-fluorophenyl)-methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)-amine intermediate is then aminated at the benzo 3-position, as for example, by reacting the intermediate with BINAP, Pd_2dba_3, benzhydrylideneamine, and sodium *t*-butoxide, in a suitable solvent, such as toluene or the like, under an inert atmosphere for about 1 - 3 hr., say about 2 hr., at about 50°C to 100°C, say about 80°C. The resulting intermediate is treated with 1M HCL or the like in a suitable solvent, such as THF at 0°C to ambient temperature, preferably ambient temperature for 1-2 hours, say about 1 hr. The resulting intermediate, 5-Fluoro-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzene-1,3-diamine may then be isolated and purified by common procedures such as, but not limited to, solvent removal, extraction and/or chromatography, etc.

Final compounds can then be synthesized by condensation with the R^1-acylchloride. Typically, the 5-fluoroaminobenzene intermediate is reacted with the appropriate R^1-acylchloride, in an appropriate solvent, such as dioxane, pyridine, DMF, or the like, at between ambient temperature and about 100°C, preferably between about 50 - 100°C, until the reaction is complete, as for example between about 1 - 4 hr., say about 2 hr. The reaction is then quenched by addition of water and the final product purified by normal work-up procedures.

Alternatively, the 5-fluoro-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzene-1,3-diamine intermediate may be prepared by reacting the 1,3-difluoro-5-nitro benzene with methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amine in the presence of sodium acetate in a suitable solvent, such as ethanol or the like, for between about 8 - 16 hr., say about 12 hr., at 80 - 120°C, say about 100°C in a sealed tube. The reaction is then quenched by the addition of water or the like and the (3-Fluoro-5-nitrophenyl)-methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amine intermediate is purified by normal work-up procedures. The nitro group is then reduced to an amino group, as for example, by treatment with iron and 1M HCL in a suitale solvent, such as methanol or the like, for between about 8 hr. to overnight, say about 16 hours, at between about 80 - 100°C, say about 100°C. The 5-fluoro-N-methyl-N-(1-

methylpiperidin-4-yl)benzene-1,3-diamine intermediate may then be isolated and purified by common procedures.

Scheme 7:



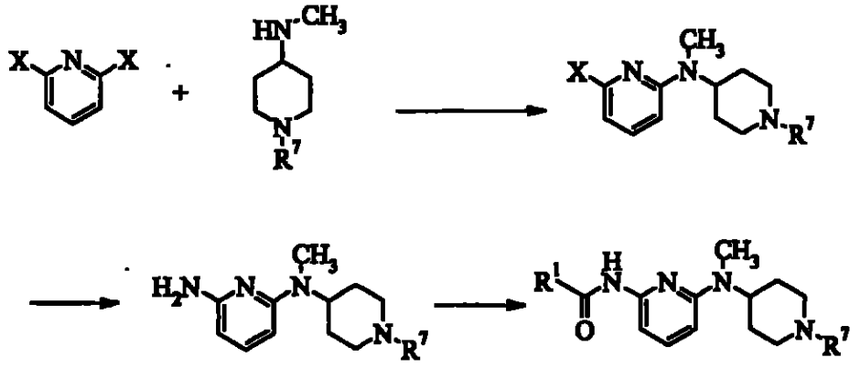
Compounds of the present invention wherein R^{3b} is fluoro and R^3 is hydrogen can be synthesized as shown in Scheme 7, where 1,3-dibromo-5-fluorobenzene is converted to a 1,3-diamino compound, condensed with the appropriate R^1-acylhalide compound, followed by reductive amination with an appropriately substituted 4-aminopiperidine.

Typically, 1,3-dibromo-5-fluorobenzene, benzophenone imine, $Pd_2(dba)_3$, BINAP and sodium *t*-butoxide are mixed in a suitable solvent, such as toluene, xylene, 1,4-dioxane, or the like, and heated, as for example between 60-130°C for about 8-20 hr., say about 15 hr. The reaction is quenched with saturated $NaHCO_3$ solution extracted several times with an organic solvent, such as ethylacetate, methylene dichloride, or the like. The organic layers are combined and the solvent removed. The residue is dissolved in a suitable solvent, such as THF, ether, methanol, or the like, and aqueous HCl is added, as for example, between 1–6 N HCl, say about 5 N HCl. The reaction mixture is stirred for about 1-3 hr. at between about 0-60°C, say about ambient temperature. The reaction mixture is then diluted with dilute aqueous HCl and extracted with an ethyl acetate/hexanes solvent system, or equivalent. The organic layer is washed with dilute aqueous HCl and the aqueous layer is then basified with NaOH and extracted with an organic solvent such as methylene dichloride or the like. The extract is dried, filtered, concentrated, and further purified by chromatography to give the diamino intermediate.

A mixture of the diamino intermediate and the desired R^1-acylchloride in an appropriate solvent, such as dioxane, pyridine, THF, or DMF, with an appropriate tertiary amine, such as triethylamine, N-methylmorpholine, or diisopropylethylamine is stirred at

between about 0-40°C until the reaction is complete, as for example, between about 2-20 hr., say about 12 hr. The reaction is then quenched by addition of dilute aqueous NaOH. Normal work up and purification procedures provides the amide intermediate. Sodium triacetoxyborohydride is then added to a mixture of the amide intermediate, the appropriate 1-substituted or N-protected 4-piperidone, acetic acid, and a molecular sieve (typically about 4 Å), in anappropriate solvent, such as THF, dicloroethane, methylene dichloride, or the like. The reaction mixture is stirred for about 8-20 hr., say about 12 hr., at about 0-40°C, say about ambient temperature. The reaction is then quenched with dilute aqueous NaOH, extracted with a suitable organic solvent, such as methylene dichloride, ethylacetate, or the like. The organic layer is dried, filtered, concentrated, and further purified, as for example, by chromotogrphy, to provide the desired product. When R^7 is a protecting group, an appropriate unprotecting method is used to provide compounds wherein R^2 is hydrogen. If desired, the unsubstituted piperidinyl moiety can then be alkylated by common reductive alkylation methods to provide compounds having R^2 other than hydrogen.

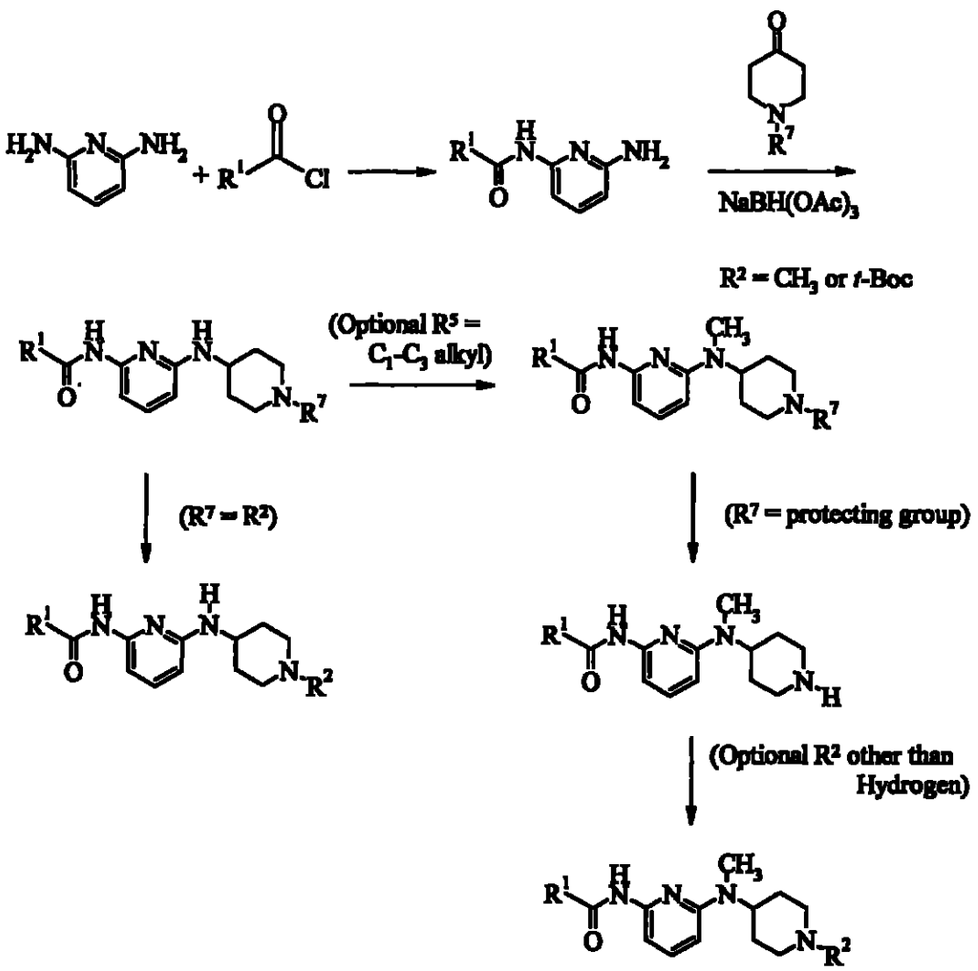
Scheme 8:



2,6-Dihalopyridine (X = Cl or Br) is alkylated with an appropriately substituted 4-(methylamino)piperidine in the presence of a base such as potassium carbonate, n-butyllithium, sodium hydride, etc. in DMF, acetonitrile, THF, or like solvent. Alternatively, the 2,6-dihalopyridine can be treated with BINAP (or other acceptable ligand), $Pd(OAc)_2$, the piperidine, and sodium tert-butoxide (or other suitable base) in toluene (or like solvent) to yield the intermediate 1-methyl-4-(N-(6-halopyridinyl)methylaminopiperidine. The halopyridine is then treated with BINAP (or other acceptable ligand), $Pd(OAc)_2$, benzophenone imine (or other amine equivalent), and

sodium tert-butoxide (or other suitable base) in toluene (or like solvent) to yield the intermediate substituted 4-(N-(6-aminopyridinyl)methylaminopiperidine. This amine is then acylated with a variety of acid chlorides in pyridine, THF, 1,4-dioxane, or like solvent to yield the final product. Similarly, compounds wherein R^5 is ethyl or propyl can be made using the appropriate 4-(ethylamino)piperidine or 4-(propylamino)piperidine.

Scheme 9:



Typically, a mixture of R^1-acyl chloride and 2,6-diaminopyridine in a suitable solvent, such as dioxane, THF, DMF, or the like, is stirred at about ambient temperature to about 100°C for between about 2-20 hr., say about 12 hr. Normal work procedures,

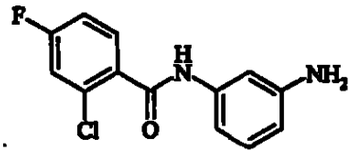
such as extraction, filtration, and/or chromatography, provides the N-(6-aminopyridin-2-yl)amide intermediate.

Sodium tiacetoxyborohydride is then added to a mixture of the above intermediate with the appropriate 1-substituted 4-piperidone, acetic acid, and a molecular sieve, in an appropriate solvent, such as THF, dichloroethane, methylene dichloride, or the like. The reaction mixture is stirred at between about 0 - 40°C, say about ambient temperature, for about 8-20 hr., say about 12 hr. Typically another aliquot of the piperidone reagent and sodium triacetoxyborohydride is added and allowed to react with any remaining N-(6-aminopyridin-2-yl)amide intermediate. The reaction is then quenched with dilute aqueous NaOH. Routine work-up and purification procedures provide the N-(5-pipieridin-4-ylamino)amide compound. When R^7 is the desired R^2 moiety, then normal final purification procedures are used to provide the end product. When R^7 is a protecting group, the protecting group is removed by appropriate procedures to provide compounds wherein R^2 is hydrogen. These compounds may, if desired, then be further alkylated by well know procedures to provide end products wherein R^2 is other than hydrogen.

The following Preparations and Examples are provided to better elucidate the practice of the present invention and should not be interpreted in any way so as to limit the scope thereof.

Preparations

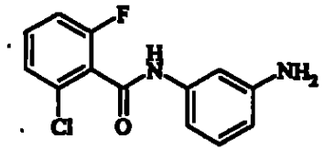
Preparation 1. N-(3-Aminophenyl)-2-chloro-4-fluorobenzamide



Combine 3-nitroaniline (3.0 g, 21.7 mmol), dichloromethane (100 mL), pyridine (2.11 mL, 26.0 mmol) and 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (3.07 mL, 23.9 mmol). Stir at room temperature overnight. Filter the white precipitate, rinse with ether (2x10 mL), and dry under vacuum to provide 2-chloro-4-fluoro-N-(3-nitrophenyl)benzamide (4.92 g, 77%). Combine the 2-chloro-4-fluoro-N-(3-nitrophenyl)benzamide (4.92 g, 16.7 mmol) with ethanol (150 mL), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (18.9 g, 83.6 mmol) and concentrated hydrochloric acid (8.24 mL, 83.6 mmol). Stir at reflux under a nitrogen atmosphere for 2 hr. Neutralize with ammonium hydroxide (15 mL). Filter through celite, wash with

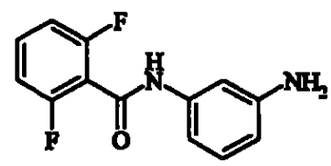
dichloromethane (2x15 mL), separate the filtrate, extract with dichloromethane (2 x 80 mL), and dry the combined organic layers over magnesium sulfate. Filter and concentrate to dryness to provide the title intermediate as an off-white solid (3.04 g, 69%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 265.0(M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.16 (bs, N-H), 7.60 (dd, *J* = 6.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 2.5 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (bd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 2.2 Hz, 7.9 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

Preparation 2. N-(3-Aminophenyl)-2-chloro-6-fluorobenzamide



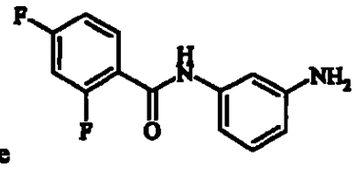
Using a method similar to Preparation 1, using 2-chloro-6-fluorobenzoyl chloride (1.0 g, 3.39 mmol) gives the title intermediate (820 mg, 91%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 265.1(M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.42 (bs, N-H), 7.50 (td, *J* = 6.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.13 (bs, 2H).

Preparation 3. N-(3-Aminophenyl)-2,6-difluorobenzamide



Using a method similar to Preparation 1, using 2,6-difluorobenzoyl chloride (1.0 g, 3.59 mmol) gives the title intermediate (723 mg, 81%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 248.9 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.44 (bs, N-H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.14 (bs, 2H).

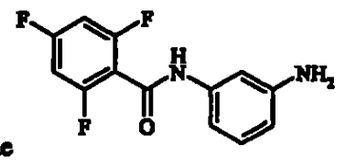
Preparation 4. N-(3-Aminophenyl)-2,4-



difluorobenzamide

Using a method similar to Preparation 1, using 2,4-difluorobenzoyl chloride (1.0 g, 3.59 mmol) gives the title intermediate (664 mg, 74%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 248.9(M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.08 (bs, N-H), 7.68 (dd, *J* = 8.1 Hz, 15.1 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 2.5 Hz, 10.2 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (bd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 1.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

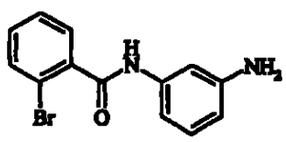
Preparation 5. N-(3-Aminophenyl)-2,4,6-



trifluorobenzamide

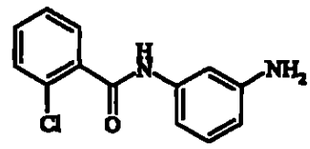
Using a method similar to Preparation 1, using 2,4,6-trifluorobenzoyl chloride (1.0 g, 3.37 mmol) gives the title compound (485 mg, 54%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 266.9 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.43 (bs, N-H), 7.34 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (bs, 2H).

Preparation 6. N-(3-Aminophenyl)-2-bromobenzamide



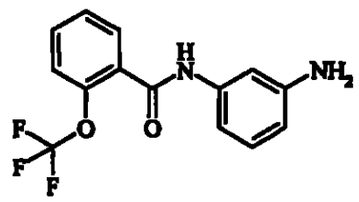
Using a method similar to Preparation 1, using 2-bromobenzoyl chloride (1.0 g, 3.11 mmol) gives the title intermediate (744 mg, 82%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 293.0 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.14 (bs, N-H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (td, *J* = 2.5 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

Preparation 7. N-(3-Aminophenyl)-2-chlorobenzamide



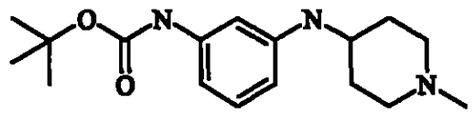
Using a method similar to Preparation 1, using 2-chlorobenzoyl chloride (4.0 g, 14.5 mmol) gives the title intermediate (2.8 g, 78%): mass spectrum (ion spray): m/z = 247.0 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.16 (bs, N-H), 7.54 – 7.39 (m, 4H), 7.06 (bs, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (bd, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

Preparation 8. N-(3-Aminophenyl)-2-trifluoromethoxybenzamide



Using a method similar to Preparation 1, using 2-trifluoromethoxybenzoyl chloride (300 mg, 1.01 mmol) gives the title intermediate (274 mg, 69%) as a white foam: mass spectrum (ion spray): m/z = 394.2 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.18 (bs, N-H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (bm, 1H), 3.38 – 3.28 (bm, 1H), 3.85 – 3.77 (bm, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 – 2.04 (bm, 4H), 1.57 – 1.46 (bm, 2H).

Preparation 9. (3-(1-Methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)carbamic acid tert-butyl ester

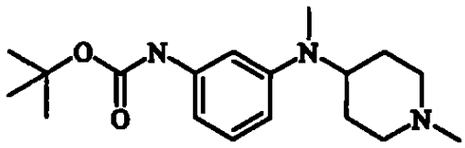


Add a solution of di-tert-butyl dicarbonate (5.04 g, 23.11 mmol) in chloroform (100 mL + 100 mL rinse) to a solution of 1,3-phenylenediamine (5.0 g, 46.23 mmol) in chloroform (100 mL). Stir at room temperature overnight. Wash with sodium hydroxide (1N aq., 200 mL) and separate the organic layer. Purify through flash chromatography

(ethylacetate/hexanes 1/4 to 1/1) to provide (3-amino-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester (4.17 g, 87%).

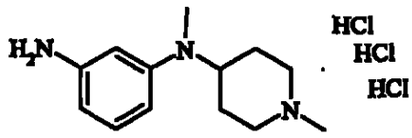
Combine (3-aminophenyl)carbamic acid tert-butyl ester (0.156 g, 0.756 mmol), 1-methylpiperidin-4-one (0.093 mL, 0.756 mmol), sodium triacetoxyborohydride (208 mg, 0.982 mmol), acetic acid (0.043 mL, 0.756 mmol) and dichloromethane (8 mL). Stir at room temperature overnight. Dilute with dichloromethane (5 mL) and wash twice with sodium hydroxide (10 mL 1N aq.). Combine the organic layers and wash with saturated aqueous NaCl (10 mL). Dry over magnesium sulfate, filter under reduced pressure and concentrate to dryness. Purify by flash chromatography on a Biotage® silica cartridge eluting with a 20/1 mixture of dichloromethane and 2N ammonia in methanol to give the free base of the title compound. Dissolve the residue in diethyl ether and treat with ethereal hydrogen chloride. Triturate the resulting gum with ether to give the title compound as a white solid: mp 124-5°C; mass spectrum (ion spray): m/z = 306.2 (M+1), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (bs, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 6.42 (bs, 1H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.80 (bd, J = 11.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.89 (bs, 2H), 1.52 (s, 9 H).

Preparation 10. (3-(Methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)carbamic acid tert-butyl ester



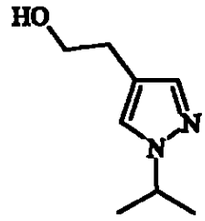
Combine (3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)carbamic acid tert-butyl ester (Preparation 9, 1.15 g, 3.77 mmol), methanol (15 mL) and formaldehyde (37% aq., 0.92 mL, 11.3 mmol). Stir at room temperature for 45 min. Cool to 0°C. Add acetic acid (0.22 mL, 3.77 mmol) and sodium cyanoborohydride (414 mg, 6.59 mmol). Stir at room temperature overnight. Concentrate to dryness. Dissolve the residue in a 2/1 mixture of ethyl acetate and hexanes (20 mL) and wash with sodium hydroxide (1N aq., 2 x 20 mL). Separate the organic layer and dry over magnesium sulfate. Filter and concentrate under reduced pressure. Purify through flash chromatography eluting with a 20/1 mixture of dichloromethane and 2M ammonia in methanol to provide the title compound (990 mg, 82%): mass spectrum (ion spray): m/z = 320.3 (M+1).

Preparation 11. 1-methyl-4-(N-(3-aminophenyl)-N-methylamino)piperidine trihydrochloride



Combine acetyl chloride (5 mL) with dried methanol (10 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere. Stir for 1 hr. at 0°C. Add a solution of (3-(methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)carbamic acid tert-butyl ester (Preparation 10, 990 mg, 3.1 mmol) in methanol (2 mL). Stir overnight. Concentrate under reduced pressure. Triture with diethyl ether (1 mL) to provide the title intermediate (671 mg, 66%): mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 220.3 (M+1). Analysis calculated for $C_{13}H_{24}Cl_3N_3Cl_3$: C, 47.50; H, 7.36; N, 12.78. Found: C, 47.28; H, 7.28; N, 12.46.

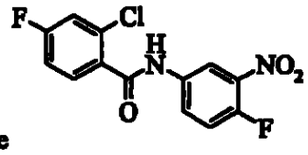
Preparation 12. 4-(2-Hydroxyethyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole



Combine 2,3-dihydrofuran (25 mL, 0.33 mol) and triethylorthoformate (93.3 mL, 0.56 mol) and then slowly add boron trifluoride diethyl etherate (2.0 mL, 0.017 mol) while stirring rapidly. Allow the reaction to continue for 18 hr. Distill the reaction at 60°C under 8 mm Hg vacuum to remove excess 2,3-dihydrofuran and triethylorthoformate. Heat a portion of the remaining residue (10 g, 45 mmol) at reflux in 1 N HCl with isopropyl hydrazine (3.4 g, 45 mmol). After 2 hr, the temperature is reduced to 80°C and the reaction is stirred for 18 hr. After cooling to room temperature, the mixture is basified with 1 N NaOH to a pH > 12 and diluted with CH_2Cl_2. Separate and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (two times), combine organic layers, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 0–10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 provides the title intermediate as a brown solid (3.6 g,

52%). Mass spectrum (ion spray): *m/z* = 155.2 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO, ppm) 7.52 (s, 1H), 7.24 (s,1H), 4.59 (t, *J* = 5.5, 10.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

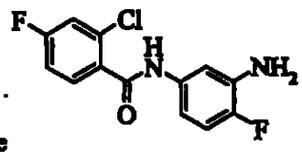
Preparation 13. 2-Chloro-4-fluoro-N-(4-fluoro-3-



nitrophenyl)benzamide

Combine 4-fluoro-3-nitroaniline (1.0 g, 6.4 mmol) with dioxane (20 mL). Treat mixture with 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (1.6 g, 8.3 mmol). Stir the reaction overnight at room temperature. Transfer the reaction mixture into ethyl acetate (220 mL), then wash successively with aqueous HCl (1N, 50 mL), aqueous NaOH (1N, 50 mL), saturated aqueous NaCl (50 mL). Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, then evaporate the solvent under reduced pressure. Further purify the residue by chromatography on silica gel, using a gradient of 10-30% ethyl acetate in hexanes to obtain the title intermediate (1.7 g, 85% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 313.0 (M+1).

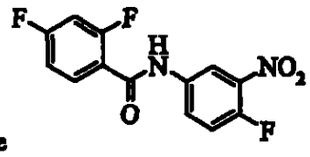
Preparation 14. N-(3-Amino-4-fluorophenyl)-2-chloro-4-



fluorobenzamide

Add 2-chloro-4-fluoro-N-(4-fluoro-3-nitrophenyl)benzamide (Preparation 11, 1 g, 3.2 mmol) to a warm solution (55°C) of $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.6 g, 16 mmol) in ethanol (25 mL). Add concentrated HCl (25 mL). Stir and heat the mixture at 60°C for 30 min. Cool and then basicify the mixture to pH 14 with aqueous NaOH. Extract the product three times with ethyl acetate (3 x 150 mL). Combine the organic layers and dry over anhydrous sodium sulfate. Evaporate the solvent under reduced pressure. Further purify the residue by chromatography on silica gel, using a gradient of 10-50% ethyl acetate in hexanes to obtain the title intermediate (800 mg, 89% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 283.0 (M+1).

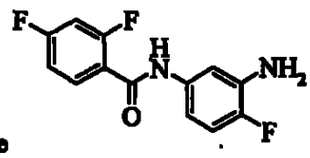
Preparation 15. 2,4-Difluoro-N-(4-fluoro-3-



nitrophenyl)benzamide

Using a method similar to Preparation 13, using 4-fluoro-3-nitroaniline (1.0 g, 6.4 mmol), dioxane (20 mL), and 2,4-difluorobenzoyl chloride (1.46 g, 8.3 mmol) gives the title intertermediate (1.6 g, 84% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 297.0 (M+1).

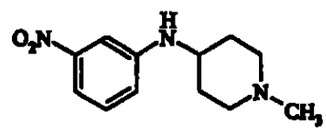
Preparation 16. 2,4-Difluoro-N-(3-amino-4-



fluorophenyl)benzamide

Using a method similar to Preparation 14 using 2,4-Difluoro-N-(4-fluoro-3-nitrophenyl)benzamide (Preparation 13) (1.0 g, 3.38 mmol), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.8 g, 16.9 mmol), ethanol (25 mL), and concentrated HCl (25 mL), gives the title intermediate (803 mg, 89% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 267.0 (M+1).

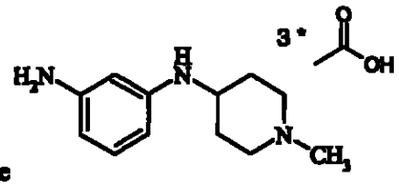
Preparation 17. 1-Methyl-4-(3-nitrophenylamino)piperidine



Combine 3-nitroaniline (25.0 g, 180.0 mmol), 1-methyl-4-piperidone (40.9 mL, 360.0 mmol), and acetic acid (21.7 mL, 360.0 mmol) in 350 mL of dichloroethane. Stir at room temperature for 0.5 hr. Add sodium triacetoxyborohydride (76.4 g, 360.0 mmol) in several portions, and stir the reaction mixture at room temperature for 2 days. Quench the reaction mixture by the addition of saturated aqueous $NaHCO_3$, and partition between CH_2Cl_2 and water. Adjust aqueous phase to about pH 8, and extract 3 times with CH_2Cl_2. Combine the organic fractions and wash with saturated aqueous NaCl, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Further purify by chromatography over silica gel, eluting with a gradient of 1–10% methanol in ethylacetate, to obtain the title intermediate (23.8 g, 56% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 236.2 (M+1); Anal calc'd for $C_{12}H_{17}N_3O_2 \cdot 0.3\ H_2O$: Theory: C, 59.88; H, 7.37; N, 17.45. Found: C, 60.07; H, 7.18; N, 17.09.

Alternatively, to a solution of 3-nitroaniline (360 g, 2.6 mol) in dichloromethane (7.2 L) under nitrogen, add sodium triacetoxyborohydride (1.38 kg, 6.5 mol) by portion over 1 hr. Then add acetic acid (370 mL, 6.5 mol) at a rate such that T_{max} does not exceed 25°C, followed by 1-methyl 4-piperidone (450g, 3.98 mol), which is introduced over 150 min., keeping the temperature below 25°C. Stirr the mixture at room temperature for 3 hr. Add additional sodium triacetoxyborohydride (280 g, 1.32 mol), acetic acid (74 mL, 1.29 mol), and 1-methyl 4-piperidone (90 g, 0.8 mol) and stir the mixture overnight at room temperature. Quench the reaction mixture with water (4 L) and adjust the pH to between 8-9 with 30% sodium hydroxide. Extract the organic layer and wash the aqueous layer with dichloromethane (2 L). Wash the combined organic layers with water (1 L), dry over $MgSO_4$ (100g) and concentrate (2X). Filter the resulting suspension, wash with dichloromethane (500 mL), and concentrate the filtrates under reduced pressure (40°C) to provide the crude 1-methyl-4-(3-nitrophenylamino)piperidine as an orange solid (620 g). Suspend the crude 1-methyl-4-(3-nitrophenylamino)piperidine (590 g) in a mixture of water (5.9 L) and isopropanol (590 mL). Stirr the mixture at room temperature for 5 hr. Filter the resulting yellow crystals, rinse with a mixture of water (600 mL) and isopropanol (60 mL) and the dry under reduce pressure at room temperature overnight to provide 1-methyl-4-(3-nitrophenylamino)piperidine (524 g, 94% yield).

Preparation 18. 1-Methyl-4-(3-aminophenylamino)piperidine



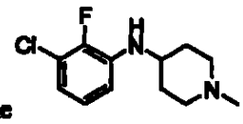
triacetate

Combine 1-methyl-4-(3-nitrophenylamino)piperidine (Preparation 17) (8.2 g, 34.8 mmol), acetic acid (6.3 g, 110 mmol), and palladium on carbon (10%, 2.1 g) in 300 mL of ethanol. Evacuate the reaction flask, charge with H_2 gas (atmospheric pressure) and stir at room temperature for 18 hr. Filter through celite, rinse with ethylacetate, and concentrate to provide 13.1 g of the title intermediate, which is typically used in subsequent reactions without further purification. A small sample of the free base amine further purified by dissolving the triacetate salt was dissolved in methanol, placing on a 1 g SCX column (mega bond elut®, Varian), and washing with methanol, eluting with 2 M NH_3 in methanol, and concentrated in vacuo: mass spectrum (ion spray): m/z = 206.2 (M+1); ^1H

NMR δ ($CDCl_3$, ppm) 6.93 (t, J = 7.9, 15.8 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.46 (bs, 3H), 3.24 (bs, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

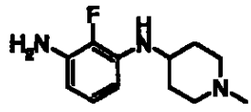
Alternatively, charge a 2 L Parr bottle with 1-methyl-4-(3-nitrophenylamino)piperidine (100 g; 0.425 mol), 10% Pd/C (5 g) and methanol (1 L). Shake the mixture overnight under an initial hydrogen pressure of 4 atm, keeping the temperature below 35°C. Filter off the catalyst and wash with methanol (100 mL). Concentrate the filtrates under reduced pressure to provide 1-methyl-4-(3-aminophenylamino)piperidine as a red oil (95.7 g, 100% yield) which crystallizes upon standing at room temperature.

Preparation 19. 1-Methyl-4-(3-chloro-2-fluorophenylamino)piperidine



Combine 3-chloro-2-fluoroaniline (4.37 g, 30 mmol), 1-methylpiperidin-4-one (3.39 g, 30 mmol), sodium triacetoxyborohydride (5.26 g, 33 mmol), and acetic acid (5.4 g, 90 mmol) and stir at room temperature overnight. Partition the reaction mixture between dichloromethane and saturated aqueous NaCl containing NH_4OH, dry over anhydrous sodium sulfate, evaporate and purify on a silica gel column (110 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 2.34 g of the title compound (32% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 243 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 6.88 (ddd,1H), 6.63 (ddd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 3.85 (br d, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.53 (m , 2H). (file: mn4-b6k-284-2)

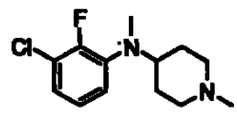
Preparation 20. 2-Fluoro-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzene-1,3-diamine



Combine 1-methyl-4-(3-Chloro-2-fluorophenylamino)piperidine (Preparation 19) (0.439 g, 1.8 mmol), benzophenone imine (0.393 g), $Pd_2(dba)_3$ (4.1 mg), 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (4.7 mg), and sodium *t*-butoxide (0.242 g) with toluene (5 mL) and heat at reflux overnight. Dissolve the reaction mixture in methanol and filter through a SCX column (10 g), wash with methanol, elute the product with 2M

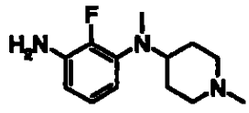
NH_3 in methanol, evaporate the solvent, and further purify on a silica gel column (35 g, using a dichloromethane-2M NH_3 in methanol gradient) to give crude 1-methyl-4-(3-benzhydrylideneamino-2-fluorophenylamino)piperidine (0.372 g). Add 1N HCl (2 mL) into a solution of the benzhydrylidenyl intermediate in THF (10 mL) and stir at room temperature for 30 minutes. Basicify with NH_4OH, extract with ethyl acetate, dry over anhydrous sodium sulfate, evaporate and purify on a silica gel columnn (10 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give the title intermediate (0.08 g): mass spectrum (ion spray): m/z = 224 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 6.75 (ddd,1H), 6.12 (m, 2H), 3.70 (br d, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.53 (m , 2H).

Preparation 21. 1-Methyl-4-(N-(3-chloro-2-fluorophenyl)methylamino)piperidine



Mix 1-methyl-4-(3-chloro-2-fluorophenylamino)piperidine (Preparation 19) (0.961 g), formaldehyde (37%)(0.973 g), sodium cyanoborohydride (0.917 g) and acetic acid (1.66 g) in methanol (50 mL) and stir at room temperature overnight. Add formaldehyde (37%)(0.973 g), sodium cyanoborohydride (0.917 g) and acetic acid (2 mL) and stir at room temperature overnight. Partition the reaction mixture between dichloromethane and saturated saturated aqueous NaCl, dry over anhydrous sodium sulfate, evaporate and purify on a silica gel column, using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 1.06 g of the title intermediate.

Preparation 22. 1-Methyl-4-(N-(3-amino-2-fluorophenyl)methylamino)piperidine

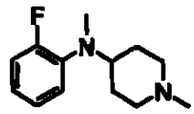


Heat a mixture of 1-methyl-4-(N-(3-chloro-2-fluorophenyl)methylamino)piperidine (Preparation 21) (0.77 g), benzophenone imine (0.652 g), $Pd_2(dba)_3$ (6.9 mg), racemic BINAP (7.9 mg) and sodium t-butoxide (0.404 g) in toluene (10 mL) for 44 hours. Dilute the reaction mixture with methanol, load on a SCX column (10 g), wash with methanol, elute the product with 2M NH_3 in methanol,

evaporate and purify on a silica gel column (110 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 0.21 g of 1-methyl-4-(N-(3-benzhydrylidenylamino-2-fluorophenyl)methylamino)piperidine.

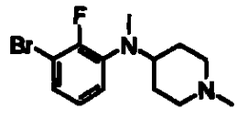
Add 2 mL of 1N HCl into a solution of the diamine (0.21 g) and stir for 30 min, basicify with NH_4OH, extract with ethyl acetate, dry over anhydrous sodium sulfate, evaporate and purify on a silica gel column (10 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 44 mg of the title intermediate.

Preparation 23. 1-Methyl-4-(N-(2-fluorophenyl)methylamino)piperidine



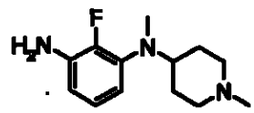
Mix 1-bromo-2-fluorobenzene (3.50 g), 1-methyl-4-(methylamino)piperidine (2.56 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.366 g), racemic BINAP (0.498 g) and sodium *t*-butoxide (2.70 g) in toluene (40 mL) and heat at reflux for two days. Filter through a Celite bed, partition between dichloromethane and saturated aqueous NaCl , dry over anhydrous sodium sulfate, evaporate and purify on a silica gel column (35 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 1.1 g of the title intermediate.

Preparation 24. 1-Methyl-4-(N-(2-fluoro-3-bromophenyl)methylamino)piperidine



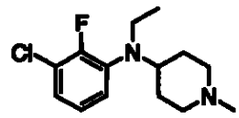
Add *n*-butyl lithium (1.6 M in hexanes, 4.3 mL) into a solution of 2,2,6,6-tetramethyl-piperidine (0.97 g) in THF (10 mL) at –78°C and stir for 30 minutes. Add a solution of 1-methyl-4-(N-(2-fluorophenyl)methylamino)piperidine (Preparation 23, 1.02 g) in THF (10 mL) portionwise and stir for 10 minutes. Add 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrachloroethane (1.50 g) in THF (10 mL) dropwise and stir for 1 hr. Remove the cooling bath and stir for 30 minutes. Partition between ethyl acetate and saturated aqueous NaCl, dry over anhydrous sodium sulfate, evaporate and purify on a silica gel column (110 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 0.49 g of the title intermediate.

Preparation 25. 1-Methyl-4-(N-(2-fluoro-3-aminophenyl)methylamino)piperidine



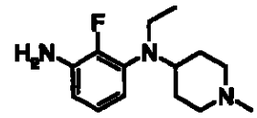
Mix 1-methyl-4-(N-(2-fluoro-3-bromophenyl)methylamino)piperidine (Preparation 24, 0.42 g), benzophenone imine (0.303 g), $Pd_2(dba)_3$ (25 mg), racemic BINAP (35 mg) and sodium *t*-butoxide (0.187 g) in toluene (10 mL) and heat at reflux for 3 hours. Dilute the reaction mixture with methanol (5 mL), load on a SCX column (10 g), wash with methanol, elute the with 2M NH_3 in methanol, evaporate and further purify on a silica gel column (10 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 0.44 g of the title intermediate.

Preparation 26. 1-Methyl-4-(N-(2-fluoro-3-chlorophenyl)ethylamino)piperidine



Add acetaldehyde (0.817 g) to a solution of 1-methyl-4-(3-chloro-2-fluorophenylamino)piperidine (Preparation 19) (0.45 g), sodium cyanoborohydride (0.123 g) and trifluoroacetic acid (0.633 g) in methanol (20 mL) and heat in a sealed tube at 80°C for three days. Load on a SCX column (10 g), wash with methanol, elute with 2M NH_3 in methanol, evaporate, and further purify on a silica gel column (35 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 0.50 g of the title intermediate as a colorless oil: mass spectrum (electric spray) m/z = 271 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 6.94 (m, 3H), 3.14 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.84 (br d, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H).

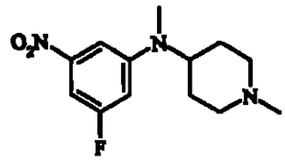
Preparation 27. 1-Methyl-4-(N-(2-fluoro-3-aminophenyl)ethylamino)piperidine



Mix 1-methyl-4-(N-(2-fluoro-3-chlorophenyl)ethylamino)piperidine (Preparation 26) (0.367 g), benzophenone imine (0.295 g), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg), 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (32 mg), and sodium *t*-butoxide (0.182 g) in toluene (10 mL)

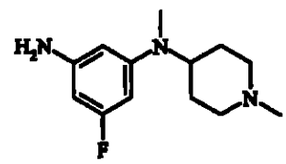
and heat at reflux for three days. Dilute with methanol (5 mL), 30 minutes after adding 2 mL of 5N HCl, load on a SCX column (10 g), wash with methanol, elute the product with 2M NH_3 in methanol, evaporate and purify on a silica gel column (35 g), using a gradient of dichloromethane-2M NH_3 in methanol to give 39 mg of the title compound: mass spectrum (electric spray) m/z = 252 (M+1).

Preparation 28. 1-Methyl-4-(N-(3-nitro-5-fluorophenyl)methylamino)piperidine



Combine 1,3-difluoro-5-nitro-benzene (1.78 mL, 15.7 mmol), 1-methyl-4-(methylamino)piperidine (2.74 mL, 18.85 mmol), sodium acetate (2.45 g, 29.8 mmol) and absolute ethanol (10 mL) in a sealed tube. Heat and stir at 100°C for 16 hr. Cool the reaction mixture to ambient temperature and pour into water (100 mL). Extract with ethyl acetate (2x100 mL). Wash combined organic layers with saturated aqueous NaCl solution (100 mL), dry over sodium sulfate, filter, and concentrate. Purify residue by silica gel flash chromatography eluting with 10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to obtain 0.06 g (1.4%)of the title intermediate: ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

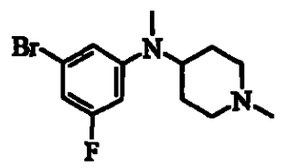
Preparation 29. 1-Methyl-4-(N-(3-amino-5-fluorophenyl)methylamino)piperidine



Combine 1-methyl-4-(N-(3-nitro-5-fluorophenyl)methylamino)piperidine (Preparation 28) (0.06 g, 0.22 mmole), iron dust (0.06 g, 1.12 mmol), methanol (5 mL) and 1M HCl (0.22 mL, 0.22 mmol), stir, and heat at reflux for 18 hr. Cool the reaction mixture to ambient temperature, dilute with ethyl acetate (50 mL), and add 1N sodium hydroxide solution until basic (pH=9). Separate organic layer, wash with saturated aqueous NaCl solution, dry over sodium sulfate, filter, and concentrate to obtain 0.036 g

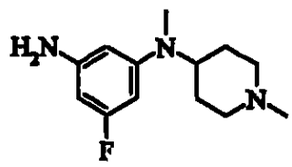
(69%) of the title intermediate: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 5.9 (m, 1H), 5.7 (m, 2H), 3.6 (bs, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

Preparation 30. 1-Methyl-4-(N-(3-bromo-5-fluorophenyl)methylamino)piperidine



Combine 1,3-dibromo-5-fluorobenzene (5.0 g, 19.7 mmol), 1-methyl-4-(methylamino)piperidine (2.58 mL, 17.7 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.49 g, 0.79 mmol), sodium *t*-butoxide (2.57 g, 27.58 mmole) and toluene (100 mL), stir and heat at 80°C. After 10 minutes, add $Pd_2(dba)_3$ (0.49 g, 0.79 mmol). After 3 hr. at 80°C, cool to ambient temperature. Dilute with ethyl acetate (100 mL) and wash with water (50 mL). Dry the organic layer over sodium sulfate, filter, and concentrate to an oil. Purify the residue by silica gel flash chromatography eluting with 10% (2M NH_3-methanol) in CH_2Cl_2 to obtain 2.95 g (55%)of the title intermediate: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 6.6 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

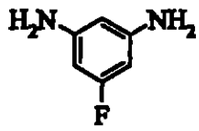
Preparation 31. 1-Methyl-4-(N-(3-amino-5-fluorophenyl)methylamino)piperidine



Combine 1-methyl- 4-(N-(3-bromo-5-fluorophenyl)methylamino)piperidine (Preparation 30, 2.90g, 9.63 mmol), benzophenone imine (1.94 mL, 11.55 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.24 g, 0.39 mmol), sodium *t*-butoxide (1.26 g, 13.48 mmol), and toluene (60 mL), stir and heat to 80°C. After 10 minutes, add $Pd_2(dba)_3$ (0.17 g, 0.19 mmol). After 3 hr at 80°C, cool to ambient temperature. Dilute with ethyl acetate (100 mL)and wash with water (50 mL). Separate organic layer, dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Dissolve this material in tetrahydrofuran (120 mL) and treat with 1M aqueous hydrochloric acid solution (40 mL). After stirring at ambient temperature for 1 hr, add 2M sodium hydroxide solution until basic (21 mL). Extract

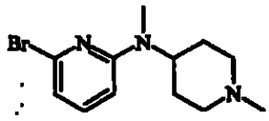
with ethyl acetate (2 x 100 mL). Wash organic layer with saturated aqueous NaCl solution (75 mL), dry over sodium sulfate, filter and concentrate to an oil. Purify residue by silica gel flash chromatography eluting with 10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to obtain 1.96 g (86%) of the title compound.

Preparation 32. 1,3-Diamino-5-fluorobenzene



Add 1,3-dibromo-5-fluorobenzene (5.078 g, 20 mmol), benzophenone imine (8.700 g, 48 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (366 mg, 0.4 mmol), BINAP (747 mg, 1.2 mmol) and sodium t-butoxide (4.998 g, 52 mmol) to toluene (100 mL). Heat the reaction mixture at 80°C for 15 hr. Quench the reaction with saturated $NaHCO_3$ solution. Extract the mixture with ethylacetate three times. Wash the combined organic layers with saturated NaCl solution, dry over Na_2SO_4, filter and concentrate to give a residue. Dissolve the residue in THF (80 mL), add 5N HCl (14 mL), and stir for 2 hr. Dilute the reaction mixture with 0.1N HCl and extract with ethylacetate/hexanes (1:2) twice. Wash the combined organic layer once with 0.1N HCl, combine the aqueous layers, adjust to pH>11 with 5N NaOH. Extract the turbid mixture with CH_2Cl_2 three times. Combine the organic layers, dry over Na_2SO_4, filter, and concentrate to give an orange-color oil. Purify by chromatography on silica gel, eluting with 30-60% ethylacetate in hexanes to obtain the title intermediate as a yellow oil (1.955 g, 77%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 127.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 5.82 (m, 3H), 3.67 (s, br, 2H).

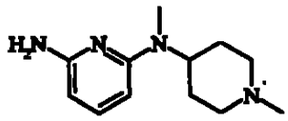
Preparation 33. 1-Methyl- 4-(N-(6-bromopyridinyl)methylaminopiperidine



Dissolve 2,6-dibromopyridine (5.0 g, 21.1 mmol), (±)-BINAP (1.09 g, 1.76 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (805 mg, 0.88 mmol) in toluene (50 mL). Stir and add 1-methyl-4-(methylamino)piperidine (2.56 mL, 17.6 mmol) followed by sodium *t*-butoxide (2.37 g, 24.6 mmol). Heat the reaction mixture to 80°C for 40 hr. Cool the reaction mixture to

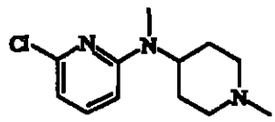
room temperature and partition between ethyl acetate and water. Separate the organic layer, and extract the aqueous layer with dichloromethane (2 x 50 mL). Combine the organic extracts, dry over $MgSO_4$, filter, and concentrate in vacuo. Load residue onto an SCX column and wash with methanol. Elute with with 2M ammonia in methanol and concentrate in vacuo. Further purify the product by column chromatography on silica gel using a gradient of 2%-10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2) to give of the title intermediate (632 mg, 13%): mass spectrum (ion spray): m/z 286.0 (M+1); ^1H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.25 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

Preparation 34. 1-Methyl- 4-(N-(6-aminopyridinyl)methylaminopiperidine



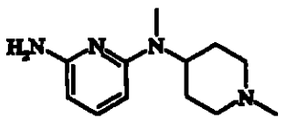
Mix 1-methyl- 4-(N-(6-bromopyridinyl)methylaminopiperidine (1.02 g, 3.59 mmol) (Preparation 33), (±)-BINAP (224 mg, 0.36 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (164 mg, 0.18 mmol) in toluene (20 mL). Add benzophenone imine (723 μL, 4.31 mmol) and sodium *tert*-butoxide (483 mg, 5.03 mmol) to the reaction and heat to 80°C for 19 hr. Cool the reaction mixture to room temperature and partition between ethyl acetate and water. Separate the organic layer, and extract the aqueous layer with dichloromethane (2 x 50 mL). Combine the organic extracts, dry ($MgSO_4$), filter, and concentrate *in vacuo*. Dissolve the residue in 50 mL of 1:1 THF/H_2O and treat with 50 mL of aqueous 1N HCl for 2 hr. Load the solution onto an SCX column, and wash successively with 1:1 THF/H_2O, methanol, and finally with 2M ammonia in methanol. Concentrate the basic wash *in vacuo*, and purify the residue by column chromatography on silica gel using a gradient of 2%-10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to give of the title intermediate (459 mg, 58%): mass spectrum (ion spray): *m/z* =221.2 (M+1); Analysis Calcd for $C_{12}H_{20}N_4$·0.1 CH_2Cl_2: C, 63.51; H, 8.90; N, 24.49. Found: C, 63.42; H, 8.56; N, 24.25.

Preparation 35. 1-Methyl-4-(N-(6-chloropyridin-2-yl)methylamino)piperidine



Dissolve 1-methyl-4-(methylamino)piperidine (10 mL, 68.8 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) and cool to –78°C. Slowly add *n*-butyllithium (1.6 N in hexane, 43 mL, 68.8 mmol) to the reaction mixture and stir at –78°C for 30 min. Warm the reaction mixture to room temperature and stir for 30 min. Then cool the reaction mixture to –78°C and add 2,6-dichloropyridine (11.2 g, 75.7 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). Stir the reaction mixture at –78°C for 15 min, warm to room temperature, and then heat to 60°C for 19 hr. Cool the reaction mixture to room temperature and partition between ethyl acetate and water. Separate the organic layer and extract the aqueous layer with dichloromethane (2 x 50 mL). Combine organic extracts, dry ($MgSO_4$), filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by column chromatography on silica gel using a gradient of 2%-10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to give of the title intermediate (11.91 g, 72%): mass spectrum (ion spray): m/z =240.1 (M+1); ^1H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.34 (t, J = 7.6, 16.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

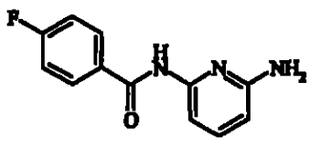
Preparation 36. 1-Methyl-4-(N-(6- aminopyridine)methylamino)piperidine



Place 1-methyl-4-(N-(6-chloropyridin-2-yl)methylamino)piperidine (Preparation 35, 1.62 g, 6.76 mmol), (±)-BINAP (420 mg, 0.68 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ (310 mg, 0.34 mmol) in toluene (15 mL). Add benzophenone imine (1.36 mL, 8.11 mmol) and sodium *tert*-butoxide (910 mg, 9.46 mmol) to the reaction and heat to 80°C for 20 hr. Cool the reaction to room temperature and partition between ethyl acetate and water. Separate the organic layer, and extract the aqueous layer with dichloromethane (2 x 50 mL). Combine the organic extracts, dry over $MgSO_4$, filter, and concentrate *in vacuo*. Load the residue on an SCX column, wash with methanol, elute with 2M ammonia in methanol, and concentrate *in vacuo*. Dissolve the residue in 50 mL of 1:1 THF/H_2O and treat with 50 mL of 1N HCl for 2 hr. Load the solution onto an SCX column, and wash successively

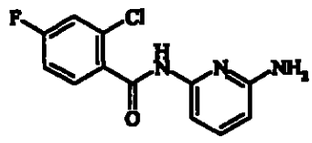
with 1:1 THF/H_2O, methanol, and finally with 2M ammonia in methanol. Concentrate the basic wash *in vacuo*, and purify the residue by column chromatography on silica gel using a gradient of 2%-10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to give of the title intermediate (1.38 g, 93%): mass spectrum (ion spray): m/z =221.1 (M+1); ^1H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.23 (t, J = 9.2, 17.2 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (bs, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

Preparation 37. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-4-fluorobenzamide



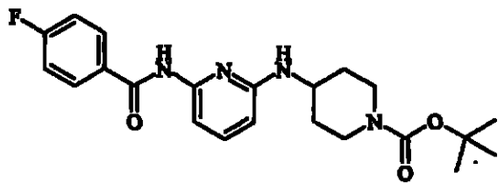
Combine triethylamine (15.8 mL, 111.0 mmol) and 2,6-diaminopyridine (6.5 g, 59.6 mmol) in dioxane (200 mL). Add 4-fluorobenzoyl chloride (5.46 mL, 44.7 mmol) in small increments. After complete addition, stir at room temperature for 18 hr. Pour into water and dilute with ethyl acetate and water. Separate and extract twice the aqueous layer with CH_2Cl_2, combine the organic fractions, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Chromatograph on silica gel, eluting with a gradient of 0%-10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to give the title intermediate (8.91 g, 86.3%): mass spectrum (ion spray): *m/z* =232.3 (M+1); Analysis calc'd for $C_{12}H_{10}N_3OF$·0.1 H_2O: C, 61.85; H, 4.41; N, 18.03. Found: C, 61.75; H, 4.08; N, 17.66.

Preparation 38. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-chloro-4-fluorobenzamide



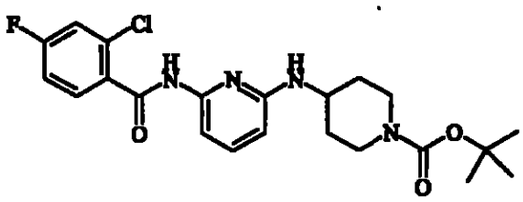
Using a method similar to Preparation 37, using 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride, gives the title intermediate as a tan solid: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 266.2 (M+1); Analysis calc'd for $C_{12}H_9N_3OClF$: C, 54.25; H, 3.41; N, 15.82. Found: C, 53.98; H, 3.23; N, 15.54.

Preparation 39. 4-(6-(4-Fluorobenzoylamino)pyridin-2-ylamino)piperidine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester



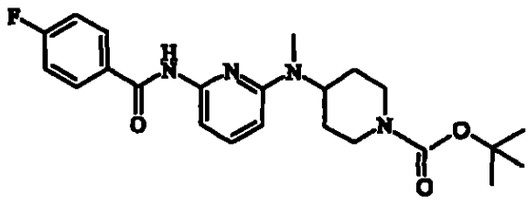
Place N-(6-aminopyridin-2-yl)-4-fluorobenzamide (Preparation 37) (2 g, 8.3 mmol)and 1-boc-4-piperidone (15.0 g, 83 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL). Stir for 1 hr. then add sodium triacetoxyborohydride (4.38 g, 20.8 mmol). After stirring for 36 hr., quench with 1 N NaOH and dilute with CH_2Cl_2. Separate and extract the aqueous layer twice with CH_2Cl_2, combine organics, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Take up the residue in CH_2Cl_2, and place on two 10 g SCX columns. Wash the columnssuccessively with CH_2Cl_2 and then with methanol. Elute the product with 2M NH_3 in methanol. Concentrate and chromatograph on silica gel, eluting with a gradient of 0–10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2) to give the title intermediate 3.11 g (90%): mass spectrum (ion spray): *m/z* 415.4 (M+1); mp 82.7°C.

Preparation 40. 4-(6-(2-Chloro-4-fluorobenzoylamino)pyridin-2-ylamino)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



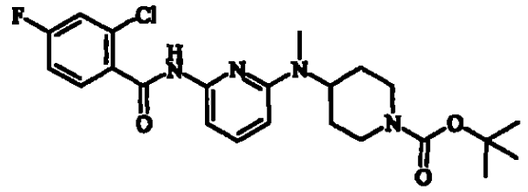
Using a method similar to Preparation 39, using N-(6-aminopyridin-2-yl)-2-chloro-4-fluorobenzamide (Preparation 38, 2.0g, 7.5mmol), gives the title intermediate as a white solid: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 449.4 (M+1); mp 82.0°C.

Preparation 41. 4-((6-(4-Fluorobenzoylamino)pyridin-2-yl)methylamino)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



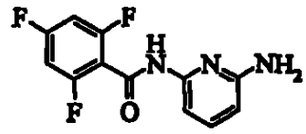
Place 4-(6-(4-fluorobenzoylamino)pyridin-2-ylamino)piperidine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester (Preparation 39) (3.1 g, 7.4 mmol) and formaldehyde (37% in water) (6.1 mL, 74 mmol) in methanol (10 mL) and stir for 36 hr. Add sodium cyanoborohydride (2.3 g, 37.0 mmol) and stir for 2 hr. Quench the reaction with 1N NaOH and dilute with CH_2Cl_2. Separate and extract the aqueous layer twice with CH_2Cl_2, and once with 3:1 $CHCl_3$:isopropanol. Combine the organic fractions, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Chromatograph on silica gel, eluting with a gradient of 0–10% (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to give the title intermediate (0.97 g, 30.6%): mass spectrum (ion spray): *m/z* =429.4 (M+1); mp 77.7°C.

Preparation 42. 4-((6-(2-Chloro-4-fluorobenzoylamino)pyridin-2-yl)methylamino)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



Using a method similar to Preparation 41, using 4-(6-(2-chloro-4-fluorobenzoylamino)pyridin-2-ylamino)piperidine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester (Preparation 40, 2.11g, 4.6mmol), gives the title intermediate as a white solid: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 463.3 (M+1); mp 79.1°C.

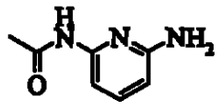
Preparation 43. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,4,6-trifluorobenzamide



Combine 2,4,6-trifluorobenzoyl chloride (3.891 g, 20 mmol), 2,6-diaminopyridine (6.548 g, 60 mmol) and dioxane (25 mL) and stir for 1 hr. at room temperature followed by heating at 40°C overnight. Dilute the reaction mixture with CH_2Cl_2 (100 mL), and

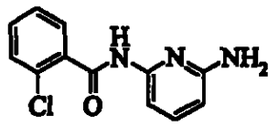
wash with 0.1N NaOH solution. Extract the aqueous layer three times with CH_2Cl_2. Combine the organic layers, dry over Na_2SO_4, filter, and concentrate to a residue. Chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 40-50% ethylacetate in hexanes gives the title intermediate (3.95 g, 74%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 267.9 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm):8.28 (s, br, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

Preparation 44. N-(6-Amino-pyridin-2-yl)acetamide



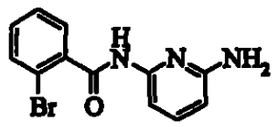
Dissolve 2,6-diaminopyridine (9.822 g, 90 mmol) in dioxane (100 mL) and cool to 0°C. Add acetyl chloride (2.355 g, 2.1 mL, 30 mmol) slowly and stir for 1 hr. at 0°C. Remove the ice bath and stir at room temperature overnight. Quench the reaction mixture with saturated $NaHCO_3$ solution, extract with ethylacetate three times. Combine the organic layers, dry over Na_2SO_4, filter, and concentrate to give a solid. Chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 60-70% ethylacetate in hexanes affords the title intermediate (3.45 g, 76%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 152.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.49 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 4.31 (s, br, 2H), 2.19 (s, 3H).

Preparation 45. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-chlorobenzamide



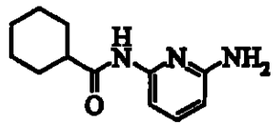
Using a method similar to Preparation 44, using 2-chlorobenzoyl chloride (875 mg, 5.0 mmol) gives the title intermediate of as a white solid (1.172 g, 95%): mass spectrum (ion spray) *m/z* = 247.9 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.37 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 6.31 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

Preparation 46. N-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-bromobenzamide



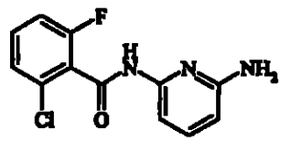
Using a method similar to Preparation 44, using 2-bromobenzoyl chloride (1.097 g, 5.0 mmol) gives the title intermediate as a white solid (1.445 g, 99%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 291.9 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.27 (s, br, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

Preparation 46. Cyclohexanecarboxylic acid (6-aminopyridin-2-yl)amide



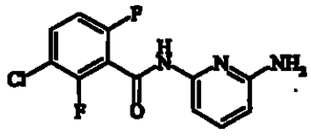
Using a method similar to Preparation 44, using cyclohexanecarbonyl chloride (733 mg, 5.0 mmol) gives the title intermediate as a white solid (1.137 g, 100%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 242.0 (M+Na); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.40 (s, br, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.66 (1H), 1.46 (2H), 1.20 (m, 3H).

Preparation 48. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-chloro-6-fluorobenzamide



Dissolve 2,6-diaminopyridine (1.3 g, 12 mmol) in dioxane (30 mL). Add 2-chloro-6-fluorobenzoyl chloride (768 mg, 4 mmol). Stir under nitrogen (40°C, 64 hr.). Transfer the reaction mixture into ethyl acetate (150 mL). Wash with saturated sodium bicarbonate solution (80 mL). Dry over anhydrous sodium sulfate. Remove the solvent under reduced pressure and clean by chromatography (silica gel, 10% ethyl acetate/hexanes) to give the title intermediate (820 mg, 78% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 266.0 (M+1).

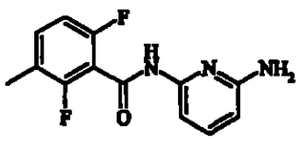
Preparation 49. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-3-chloro-2,6-difluorobenzamide



Using a method similar to Preparation 48, using 3-chloro-2,6-difluorobenzoyl chloride (840 mg, 4 mmol) gives the title intermediate (761 mg, 67% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 284.0 (M+1).

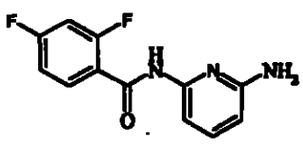
Preparation 50. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,6-difluoro-3-methylbenzamide

Using a method similar to Preparation 48, using 2,6-difluoro-3-methylbenzoyl



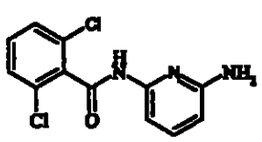
chloride (760 mg, 4 mmol) gives the title intermediate (669 mg, 64% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 264.1 (M+1).

Preparation 51. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,4-difluorobenzamide



Using a method similar to Preparation 48, using 2,4-difluorobenzoyl chloride (704 mg, 4 mmol, stir at 25°C for16 hr.) gives the title intermediate (625 mg, 63% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 250.0 (M+1).

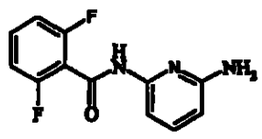
Preparation 52. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,6-dichlorobenzamide



Using a method similar to Preparation 48, using 2,6-diaminopyridine (2.6 g, 24 mmol), dioxane (75 mL), and 2,6-dichlorobenzoyl chloride (1.68 g, 8 mmol)(stir at 25°C

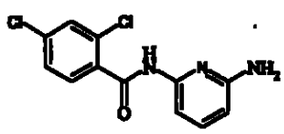
for 16 hr.) gives the title intermediate (1.5 g, 66% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 282.0 (M+1)

Preparation 53. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,6-difluorobenzamide



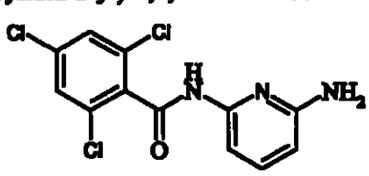
Using a method similar to Preparation 48, using 2,6-diaminopyridine (2.6 g, 24 mmol), dioxane (75 mL), and 2,6-difluorobenzoyl chloride (1.4 g, 8 mmol)(stir at 25°C for 16 hr.), gives the title intermediate (1.5 g, 75% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 250.1 (M+1).

Preparation 54. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,4-dichlorobenzamide



Using a method similar to Preparation 48, using 2,4-dichlorobenzoyl chloride (838 mg, 4 mmol)(stir at 0-25°C for 16 hr.), gives the title intermediate (621 mg, 56% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 282.0 (M+1).

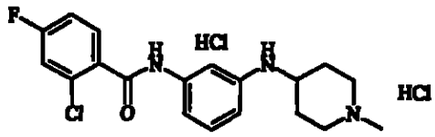
Preparation 55. N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,4,6-trichlorobenzamide



Using a method similar to Preparation 48, using 2,6-diaminopyridine (2.6 g, 12 mmol), dioxane (80 mL), and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (1.95g, 8 mmol)(stir at 0-25°C for 16 hr.) gives the title intermediate (1.0 g, 39% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 316.0 (M+1).

Examples

Example 1. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Combine 2-chloro-4-fluoro-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 1, 200 mg, 0.756 mmol), 1-methylpiperidin-4-one (0.093 mL, 0.756 mmol), sodium triacetoxyborohydride (208 mg, 0.982 mmol), acetic acid (0.043 mL, 0.756 mmol) and dichloromethane (8 mL). Stir at room temperature overnight. Dilute with dichloromethane (5 mL) and wash twice with sodium hydroxide (10 mL 1N aq.). Combine the organic layers and wash with saturated aqueous NaCl (10 mL). Dry over magnesium sulfate, filter under reduced pressure and concentrate to dryness. Purify by flash chromatography on a Biotage® silica cartridge eluting with a 20/1 mixture of dichloromethane and 2N ammonia in methanol to give the free base of the title compound (239 mg, 87%). Dissolve the residue in diethyl ether and treat with ethereal hydrogen chloride. Triturate the resulting gum with ether to give the title compound as a white solid (31 mg): mp 180°C; mass spectrum (free base, ion spray): $m/z = 362.1(M+1)$, ^1H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.23 (bs, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.68 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.36 (bs, 1H), 2.92 – 2.81 (bm, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.82 – 2.17 (bm, 2H), 2.10 (bd, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (bm, 2H). Analysis calc'd for $C_{19}H_{23}Cl_3FN_3O$: C, 51.95; H, 5.39; N, 9.57. Found: C, 52.03; H, 5.46; N, 9.17.

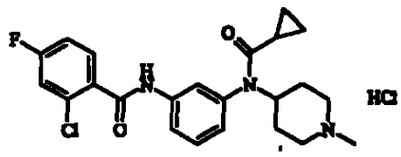
Alternatively, to a solution of 1-methyl-4-(3-aminophenylamino)piperidine (92 g, 17mmol) and triethylamine (156 mL, 39 mmol) in dry THF (1 L), add dropwise 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (3.6 g, 18.6 mmol), under nitrogen, over 1 hr., keeping the T_{max} between 20°C and 26°C. Agitate the suspension at room temperature for 1 hr. Quench the reaction mixture with water (100 mL) and 30% NaOH (40 mL) to obtain a biphasic solution (pH~8-9). Extract with methyl *t*-butyl ether (500 mL), wash the organic layer with water (100mL), dry over $MgSO_4$, and concentrate under reduced pressure to obtain 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide as an

amorphous solid. Suspend the solid with methyl *t*-butyl ether (400 mL) and warm the mixture under reflux for 2 hr. Cool the mixture to room temperature, add cyclohexane (100 mL) and methyl *t*-butyl ether (250 mL). Filter the resulting crystals, rinse with methyl *t*-butyl ether (160 mL) and dry under reduced pressure at 50°C overnight to obtain 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide as a white powder (123 g, 76% yield).

Example 1A. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide fumarate salt.

Fumaric acid (170 mg; 1.46 mmol) is added to a suspension of 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide (free base of Example 1, 500 mg, 1.38 mmol) in isopropanol (5 mL) at room temperature. The suspension is heated under reflux for 1 hr., cooled down to room temperature and post-agitated for 2 hr. The crystals are filtered, washed with isopropanol (2 x 0.5 mL) and dried under reduced pressure at 40°C to give a white solid (665mg, 100% yield). These crystals (100 mg; 0.21 mmol) are resuspended in water (1 mL) and stirred at room temperature. After 5 min. of stirring, The suspension becomes an orange homogeneous solution (after about 5 min.) and then fine crystals appear (after about10 min.). The mixture is post-agitated overnight. The suspension is then filtered, the solid washed with water (0.1 mL) and dried under reduced pressure to give the title compound as a pure white solid (76mg, 76% yield).

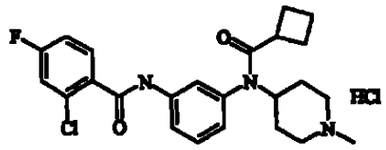
Example 2. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(N-cyclopropylcarbonyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide hydrochloride



Combine 2-chloro-4-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride (Example 1, 48 mg, 0.134 mmol), dioxane (1 mL) and cyclopropylcarbonyl chloride (0.013 mL, 0.148 mmol). Shake and heat (106°C) in a J-Kem® Reaction Block for 2 hr. Load onto a SCX column (Varian) and elute with 2 M ammonia methanol to give the free base of the title compound (54 mg, 93%). Following a salt formation method similar to that described in Example 1 gives the title compound as

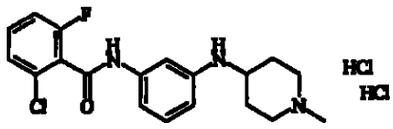
a white solid (47 mg): mp 133-6°C; mass spectrum (freebase, ion spray): *m/z* = 430.1 (M+1), ^{1}H NMR (freebase, $CDCl_3$): 8.31 (bs, N-H), 7.76 (dd, *J* = 6.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 2.4 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 2.80 (bd, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (td, *J* = 2.2 Hz, 12.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (bm, 2H), 1.59 – 1.37 (bm, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 1H), 0.99 – 0.89 (bm, 2H), 0.56 (bd, J = 7.4 Hz, 2H). Analysis calc'd for $C_{23}H_{26}Cl_2FN_3O_2 \cdot 0.8H_2O$: C, 57.46; H, 5.79; N, 8.74. Found: C, 57.16; H, 5.73; N, 8.70.

Example 3. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(N-cyclobutanecarbonyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl))amino)phenyl)benzamide hydrochloride



Using a method similar to Example 2, using cyclobutylcarbonyl chloride (0.017 mL, 0.148 mmol) gives the title compound as a white solid (freebase, 46 mg, 78%; hydrochloride, 30 mg): mass spectrum (freebase, ion spray): *m/z* = 444.2 (M+1), ^{1}H NMR (freebase, $CDCl_3$): 8.29 (bs, N-H), 7.77 (dd, *J* = 6.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (bs, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.56 (tt, *J* = 4.2 Hz, 12.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 5H), 2.06 (td, *J* = 2.1 Hz, 12.1 Hz, 2H), 1.82 - 1.64 (bm, 6H), 1.54 - 1.32 (bm, 2H). Analysis calculated for $C_{24}H_{28}Cl_2FN_3O_2 \cdot 1.0H_2O$: C, 57.83; H, 6.07; N, 8.43. Found: C, 57.77; H, 5.97; N, 8.36.

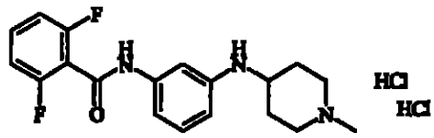
Example 2. 2-Chloro-6-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Using a method similar to Example 1, using 2-chloro-6-fluoro-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 2, 300 mg, 1.133 mmol) gives the title compound as a white solid (free base 358 mg, 87%; dihydrochloride 415 mg): mp 192-4°C; mass

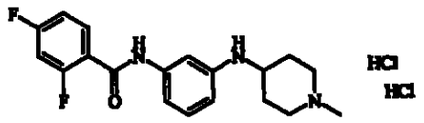
spectrum (freebase, ion spray): *m/z* = 362.0 (M+1), ^{1}H NMR (freebase, $CDCl_3$): 7.41 (bs, N-H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 0.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.69 (bd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.35 (bs, N-H), 2.88 – 2.80 (bm, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (bt, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.12 – 2.05 (bm, 2H), 1.61 – 1.50 (bm, 2H). Analysis calc'd for $C_{19}H_{23}Cl_3FN_3O$: C, 52.49; H, 5.33; N, 9.66. Found: C, 52.24; H, 5.43; N, 9.27.

Example 5. 2,6-Difluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Using a method similar to Example 1, using 2,6-difluoro-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 3, 300 mg, 1.208 mmol) gives the title compound as a white solid (freebase 355 mg, 85%; dihydrochloride 411 mg): mp 198°C (dec); mass spectrum (freebase, ion spray): *m/z* = 346.0 (M+1), ^{1}H NMR (freebase, $CDCl_3$): 7.55 (bs, N-H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J* = 1.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.67 (bd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.34 (bs, N-H), 2.83 (bd, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (bt, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.08 (bd, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H). Analysis calc'd for $C_{19}H_{23}Cl_2F_2N_3O$: C, 54.55; H, 5.54; N, 10.04. Found: C, 54.78; H, 5.69; N, 9.78.

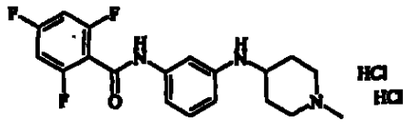
Example 6. 2,4-Difluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Using a method similar to Example 1, using 2,4-difluoro-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 4, 307 mg, 1.236 mmol) gives the title compound as a white solid (freebase 394 mg, 92%; dihydrochloride 394 mg): mp 262°C (dec); mass spectrum (freebase, ion spray): *m/z* = 346.0 (M+1), ^{1}H NMR (freebase, $CDCl_3$): 8.20 – 8.02 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 1H), 6.63 (dd, *J* = 1.3 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 1.9 Hz, 7.9 Hz, 1H), 3.58

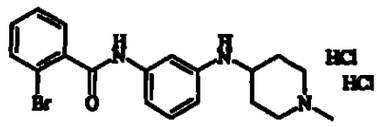
(bd, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (bs, N-H), 2.73 (bd, J = 11.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (bt, J = 11.1 Hz, 2H), 2.01 (bd, J = 12.9 Hz, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 2H).

Example 7. 2,4,6-Trifluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



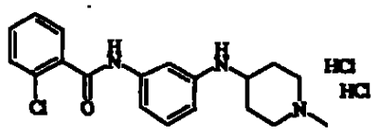
Using a method similar to Example 1, using 2,4,6-trifluoro-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 5, 290 mg, 1.089 mmol) gives the title compound as a white solid (freebase 355 mg, 90%; dihydrochloride 355 mg): mp 257°C (dec); mass spectrum (freebase, ion spray): m/z = 364.0 (M+1), ^{1}H NMR (freebase, $CDCl_3$): 7.43 (bs, N-H), 7.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.59 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 (bs, N-H), 2.72 (bd, J = 11.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (bt, J = 11.2 Hz, 2H), 2.00 (bd, J = 11.7 Hz, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 2H).

Example 8. 2-Bromo-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



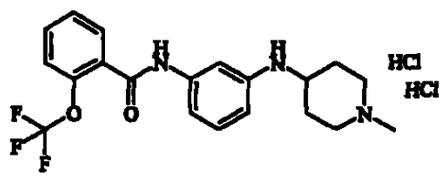
Using a method similar to Example 1, using 2-bromo-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 6, 304 mg, 1.044 mmol) gives the title compound as a white solid (free base 377 mg, 93%; dihydrochloride 395 mg): mp 192-3°C; mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 388.1 (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.57 (bs, N-H), 7.40 (td, J = 1.1 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 1.7 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.24 (bt, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 1.5 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.68 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 3.38 – 3.29 (bm, 1H), 2.82 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (bt, J = 11.2 Hz, 2H), 2.08 (bd, J = 12.9 Hz, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H). Analysis calc'd for $C_{19}H_{24}BrCl_2N_3O \cdot 0.25H_2O$: C, 49.00; H, 5.30; N, 9.02. Found: C, 49.11; H, 5.36; N, 8.69.

Example 9. 2-Chloro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



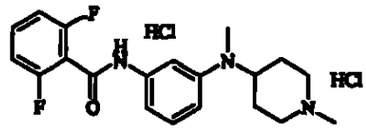
Using a method similar to Example 1, using 2-chloro-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 7, 300 mg, 1.216 mmol) gives the title compound as a white solid (free base 331 mg, 79%; dihydrochloride 333 mg): mp 206-8°C; mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 344.0 (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.75 (bs, N-H), 7.73 (dd, J = 2.0 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.25 (bt, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 7.7 Hz, 1H), 3.39 – 3.29 (bm, 1H), 2.83 (bd, J = 11.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (bt, J = 11.5 Hz, 2H), 2.09 (bd, J = 12.5 Hz, 2H), 1.59 – 1.48 (bm, 2H). Analysis calc'd for $C_{19}H_{24}Cl_3N_3O$·0.5H_2O: C, 53.60; H, 5:92; N, 9.87. Found: C, 53.94; H, 5.91; N, 9.70.

Example 10. 2-Trifluoromethoxy-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



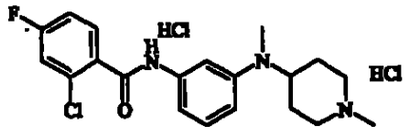
Using a method similar to Example 1, using 2-trifluoromethoxy-N-(3-aminophenyl)benzamide (Preparation 8, 300 mg, 1.013 mmol) gives the title compound as a white solid (free base 274 mg, 69%; dihydrochloride 325 mg): mp 159-62°C; mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 394.2 (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 8.18 (bs, N-H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 7.1 Hz, 1H), 3.38 – 3.28 (bm, 1H), 2.81 (bd, J = 9.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 – 2.04 (bm, 4H), 1.58 – 1.46 (bm, 2H).

Example 11. 2,6-Difluoro-N-(3-(N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide dihydrochloride



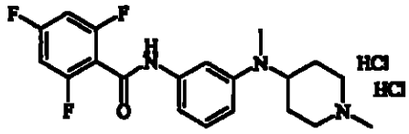
Combine 1-methyl-4-(N-(3-aminophenyl)-N-methylamino)piperidine (Preparation 11, 101 mg, 0.307 mmol), dichloromethane (6 mL) and pyridine (0.125 mL, 1.535 mmol) at 0°C. Add 2,6-difluorobenzoyl chloride (0.048 mL, 0.384 mmol) neat and continue stirring for 1 hr. Dilute with dichloromethane (5 mL) and wash with sodium hydroxide (1N aq., 2 x 8 mL). Combine the organic layers, dry over magnesium sulphate, filter under reduced pressure and concentrate to dryness. Purify by flash chromatography, eluting with a 20/1 mixture of dichloromethane/(2N ammonia in methanol) to give the free base of the title compound (88 mg, 80%). Following a salt formation method similar to that described in Example 1 gives the title compound as a yellow solid (89 mg): mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 360.1(M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.56 (bs, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.63 (bm, 1H), 3.14 – 3.04 (bm, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (bs, 3H), 2.11 – 1.97 (bm, 2H), 1.79 (bd, J = 13 Hz, 2H).

Example 12. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide dihydrochloride



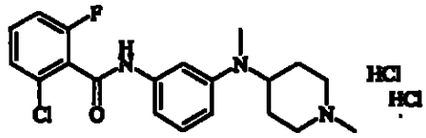
Using a method similar to Example 11, using 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (0.049 mL, 0.384 mmol) gives the title compound (free base 102 mg, 89%; dihydrochloride 67 mg, white solid): mp 172°C; mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 376.1(M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.30 (bs, N-H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (td, J = 2.4 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.03 (bd, J = 11.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (bm, 2H), 2.01 - 1.89 (bm, 2H), 1.76 (bd, J = 12.0 Hz, 2H). Analysis calc'd for $C_{20}H_{25}Cl_3FN_3O \cdot 0.25H_2O$: C, 53.53; H, 5.61; N, 9.36. Found: C, 53.19; H, 5.79; N, 9.36.

Example 13. 2,4,6-Trifluoro-N-(3-(N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Load 1-methyl-4-(N-(3-aminophenyl)-N-methylamino)piperidine trihydrochloride (Preparation 11, 240 mg, 1.094 mmol) in methanol (2 ml) onto a SCX column (2 g cartridge, Varian). Elute with ammonia (2.0 M in methanol) to obtain the corresponding free base. Concentrate to dryness. Dissolve the resulting brown oil in dioxane (2 mL) and divide the solution into two aliquots (2 x 1 mL). Take one of the aliquots and add dioxane (1 mL). Add 2,4,6-trifluoro-benzoyl chloride (0.052 mL, 0.401 mmol) neat. Shake and heat at 106.5°C for 2 hr. Cool to ambient temperature and load onto a SCX column (1 g cartridge, Varian). Elute with ammonia (2.0 M in methanol). Purify further by flash chromatography using 20/1 mixture of dichloromethane and 2.0 M ammonia in methanolto provide the free base of the title compound (86 mg, 62%). Following a salt formation method similar to Example 1 gives the title compound as a white solid (99 mg): mp 199-200°C; mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 378.2 (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.44 (bs, N-H), 7.31 (bs, 1H), 7.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 – 6.73 (m, 3H), 6.60 (dd, J = 2.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.64 (tt, J = 4.0 Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.05 (bd, J = 10.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 – 2.17 (bm, 2H), 2.06 – 1.92 (bm, 2H), 1.76 (bd, J = 12.2 Hz, 2H).

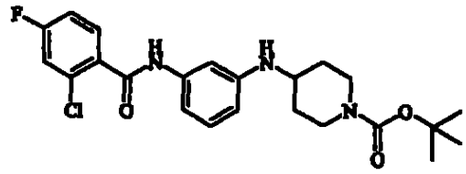
Example 14. 2-Chloro-6-fluoro-N-(3-(N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Using a method similar to Example 13, using 2-chloro-6-fluorobenzoyl chloride (0.052 mL, 0.401 mmol) gives the title compound as a white solid (free base 100 mg, 73%; dihydrochloride 114 mg): mp 214-7°C; mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 376.2 (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.44 (bs, N-H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

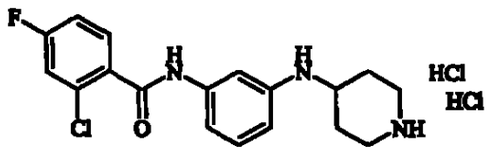
6.60 (dd, J = 2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.09 (bd, J = 10.1 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (bm, 2H), 2.12 – 1.99 (bm, 2H), 1.79 (bd, J = 11.9 Hz, 2H). Analysis calculated for $C_{20}H_{25}Cl_3FN_3O$: C, 53.53; H, 5.61; N, 9.36. Found: C, 53.85; H, 5.72; N, 8.99.

Preparation 56. 4-(3-(2-Chloro-4-fluorobenzoylamino)phenylamino)piperidine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester



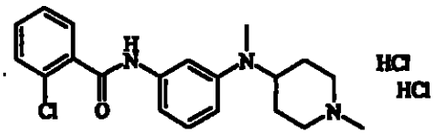
Using a method similar to Example 1, using 1-*t*-butoxycarbonyl-4-piperidone (158 mg, 0.793 mmol) gives the title free base compound (288 mg, 97%) as an off-white foam: mass spectrum (ion spray): m/z = 446.2 (M-1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.81 (bs, N-H), 7.76 (dd, J = 6.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.19 (dd, J = 2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.72 (bd, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.99 (bm, 1H), 3.50 – 3.41 (bm, 1H), 2.92 (bt, J = 11.7 Hz, 2H), 2.09 – 2.01 (bm, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.71 – 1.54 (bm, 2H), 1.39 – 1.33 (bm, 2H).

Example 15. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(piperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



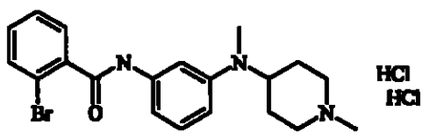
Combine acetyl chloride (5 mL) and dried methanol (10 mL) at 0°C under a nitrogen atmosphere. Stir for 1 hr. at 0°C. Add a solution of 4-(3-(2-Chloro-4-fluorobenzoylamino)phenylamino)piperidine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester (Preparation 56, 72 mg, 0.161 mmol) in methanol (2 mL). Stir overnight. Concentrate under reduced pressure. Triturate with diethyl ether (1 mL) to provide a pale yellow foam of the title compound: mp 255-7°C; mass spectrum (ion spray): m/z = 348.2 (M+1). Analysis calc'd for $C_{18}H_{21}Cl_3FN_3O \cdot 1.0H_2O$: C, 49.28; H, 5.28; N, 9.58. Found: C, 49.15; H, 4.96; N, 9.56.

Example 16. 2-Chloro-N-(3-(N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Combine 2-chloro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride (Example 9, 100 mg, 0.240 mmol), methanol (3 mL) and formaldehyde (37% aq., 0.195 mL, 2.39 mmol). Stir at room temperature for 45 min. Cool to 0°C. Add acetic acid (0.412 mL, 7.20 mmol) and sodium cyanoborohydride (26 mg, 0.420 mmol). Stir at room temperature overnight. Concentrate to dryness. Dissolve the residue in a 2/1 mixture of ethyl acetate and hexanes (8 mL) and wash with sodium hydroxide (1N aq., 2 x 6 mL). Separate the organic layer and dry over magnesium sulfate. Filter and concentrate under reduced pressure. Purify through flash chromatography eluting with a 20/1 mixture of dichloromethane and 2M ammonia in methanol to provide the free base of the title compound (69 mg, 80%). Following a salt formation method similar to Example 1 gives the title compound as a white solid (83 mg, white solid): mass spectrum (free base, ion spray): $m/z = 358.2$ (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.97 (bs, N-H), 7.66 (dd, $J = 1.7$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.5$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.59 (tt, $J = 3.9$ Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.90 (bd, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (td, $J = 2.3$ Hz, 12.0 Hz, 2H), 1.82 (qd, $J = 3.9$ Hz, 12.0 Hz, 2H), 1.70 (bd, $J = 12.0$ Hz, 2H). Analysis calc'd for $C_{20}H_{26}Cl_3N_3O \cdot 0.25H_2O$: C, 55.18; H, 6.14; N, 9.65. Found: C, 55.03; H, 6.11; N, 9.26.

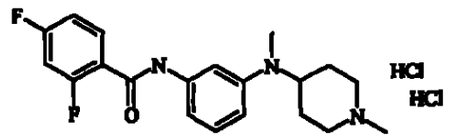
Example 17. 2-Bromo-N-(3-(N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Using a method similar to Example 16, using 2-bromo-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride (Example 8, 100 mg, 0.217 mmol) gives the title compound as a white solid (free base 62 mg, 71%; dihydrochloride 73 mg): mp 196-

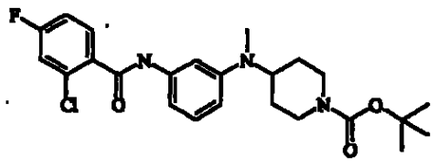
7°C; mass spectrum (free base, ion spray): *m/z* = 402.2 (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.76 (bd, *J* = 11.3 Hz, N-H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.42 – 7.16 (m, 4H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (bm, 1H), 2.98 – 2.89 (bm, 2H), 2.79 (bs, 3H), 2.27 (bs, 3H), 2.13 – 2.02 (bm, 2H), 1.92 – 1.78 (bm, 2H), 1.77 – 1.68 (bm, 2H). Analysis calc'd for $C_{20}H_{26}BrCl_2N_3O \cdot 0.5H_2O$: C, 49.61; H, 5.62; N, 8.68. Found: C, 49.84; H, 5.85; N, 8.36.

Example 18. 2,4-Difluoro-N-(3-(N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Using a method similar to Example 16, using 2,4-difluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride (Example 6, 100 mg, 0.239 mmol) gives the title compound as a white solid (free base 79 mg, 92%; dihydrochloride 94 mg): mp 165-8°C; mass spectrum (free base, ion spray): *m/z* = 360.3 (M+1), ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 8.28 (bd, *J* = 13.8 Hz, N-H), 8.21 – 8.12 (bm, 1H), 7.29 – 7.23 (bm, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.77 (bm, 3H), 6.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (bm, 1H), 2.99 – 2.88 (bm, 2H), 2.81 (bs, 3H), 2.30 (bs, 3H), 2.09 (bt, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.78 (bm, 2H), 1.73 (bd, *J* = 11.0 Hz, 2H). Analysis calc'd for $C_{20}H_{25}Cl_2F_2N_3O$: C, 55.56; H, 5.83; N, 9.72. Found: C, 55.62; H, 5.95; N, 9.69.

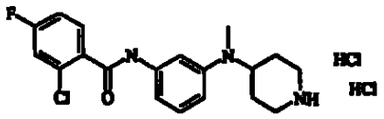
Preparation 57. 4-(N-(3-(2-Chloro-4-fluorobenzoylamino)phenyl)methylamino)piperidine-1-carboxylic acid t-butyl ester



Using a method similar to Example 16, using 4-(3-(2-chloro-4-fluorobenzoylamino)phenylamino)piperidine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester (Preparation 56, 165 mg, 0.368 mmol) gives the title free base compound (169 mg, 99%): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 462.2 (M+1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.13 (bs, N-H), 7.67 (dd, *J* = 6.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (bt, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 2.3

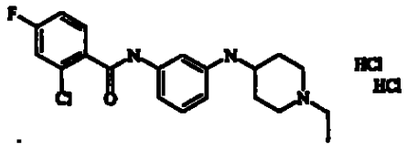
Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.83 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (bm, 2H), 3.72 (tt, J = 3.8 Hz, 11.5 Hz, 1H), 2.76 – 2.73 (m, 5H), 1.74 – 1.56 (bm, 4H), 1.45 (s, 9H).

Example 19. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(N-piperidin-4-yl)methylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



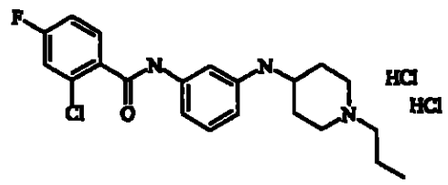
Using a method similar to Example 15, using 4-(N-(3-(2-Chloro-4-fluorobenzoylamino)phenyl)methylamino)piperidine-1-carboxylic acid t-butyl ester (Preparation 57, 169 mg, 0.366 mmol) gives the title compound as an off-white solid: mass spectrum (ion spray): m/z = 362.1 (M+1); ^{1}HNMR (free base, $CDCl_3$): 7.84 (bs, N-H), 7.68 (dd, J = 6.1 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.00 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (bm, 1H), 3.25 – 3.08 (bm, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.73 – 2.62 (bm, 2H), 1.81 – 1.60 (bm, 4H). Analysis calc'd for $C_{19}H_{23}Cl_3FN_3O \cdot 0.1H_2O$: C, 52.27; H, 5.36; N, 9.63. Found: C, 52.60; H, 5.75; N, 9.29.

Example 20. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-ethylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



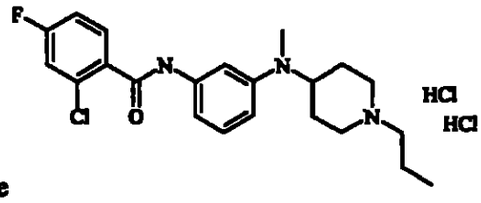
Using a method similar to Example 1, using 1-ethylpiperidin-4-one (0.102 mL, 0.756 mmol) gives the title compound as a white solid (143 mg, 50%): mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 376.1 (M+1); ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.77 (bs, N-H), 7.76 (dd, J = 6.1 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.5 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 2.5 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39 – 3.29 (bm, 1H), 2.92 – 2.85 (bm, 2H), 2.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 – 2.05 (bm, 4H), 1.55 – 1.44 (bm, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Example 21. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-propylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



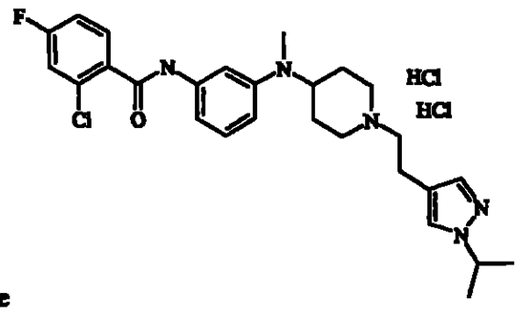
Using a method similar to Example 1, using 1-propylpiperidin-4-one (0.114 mL, 0.756 mmol) gives the title compound as a white solid (262 mg, 89%): mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 390.2 (M+1); ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.89 (bs, N-H), 7.71 (dd, J = 6.0 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (bt, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.5 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 2.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.68 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 3.36 – 3.26 (bm, 1H), 2.86 (bd, J = 11.6 Hz, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (bm, 4H), 1.56 – 1.43 (bm, 4H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Example 22. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(N-(1-propylpiperidin-4-yl)methylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride



Using a method similar to Example 16, using 2-chloro-4-fluoro-N-(3-(1-propylpiperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride (Example 21, 71 mg, 0.153 mmol) gives the title compound as a white solid (43 mg, 69%): mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 404.1 (M+1); ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.87 (bs, N-H), 7.64 (dd, J = 6.1 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.97 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.1 Hz, 8.6 Hz, 1H), 3.54 (tt, J = 3.8 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.97 (bd, J = 11.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.98 (bt, J = 11.7 Hz, 2H), 1.80 (bqd, J = 3.5 Hz, 12.5 Hz, 2H), 1.66 (bd, J = 11.7 Hz, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

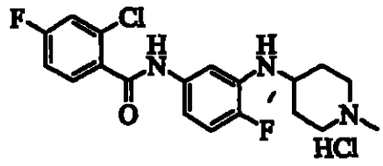
Example 23. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(N-(1-(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethyl)piperidin-4-yl)methylamino)phenyl)benzamide



dihydrochloride

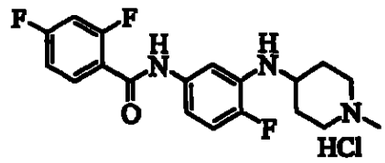
Combine 1-isopropyl-2-hydroxyethyl-1H-pyrazole (Preparation 10, 2 g, 12.9 mmol), and triethylamine (3.6 mL, 25.9 mmol) in 30 mL of THF. Add methanesulfonyl chloride (1.3 mL, 15.6 mmol) and stir for 36 hr. Dilute with water and ethyl acetate. Separate and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (2 times). Combine organics, dry over $MgSO_4$, and concentrate *in vacuo*. Take a portion of this crude mixture (55 mg, 0.237 mmol) and combine with 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(N-piperidin-4-yl)methylamino)phenyl)benzamide dihydrochloride (Example 19, 78 mg, 0.179 mmol), potassium carbonate (99 mg, 0.716 mmol) and acetonitrile (3 mL). Stir and heat at 80°C overnight. Cool to room temperature and filter through a silica plug. Concentrate the filtrate. Purify through flash chromatography eluting with a 20/1 mixture of CH_2Cl_2 and 2.0 M ammonia in methanol. Dissolve the residue in diethyl ether and treat with ethereal hydrogen chloride. Triturate the resulting gum with ether to give the title compound as an off-white solid (53 mg, 60%): mass spectrum (free base, ion spray): m/z = 498.1 (M+1); ^{1}H NMR (free base, $CDCl_3$): 7.79 (bs, N-H), 7.78 (dd, J = 6.0 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23 – 7.18(m, 2H), 7.09 (td, J = 2.5 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.80 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.3 Hz, 8.3 Hz, 1H), 4.44 (septet, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (bm, 1H), 3.11 (bd, J = 11.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.71 – 2.64 (bm, 2H), 2.60 – 2.55 (bm, 2H), 2.21 – 2.11 (bm, 2H), 1.94 – 1.83 (bm, 2H), 1.81 – 1.74 (bm, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

Example 24. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)-4-fluorophenyl)benzamide hydrochloride



Under an inert atmosphere, stir a mixture of 2-chloro-4-fluoro-N-(3-amino-4-fluorophenyl)benzamide (Preparation 14, 481 mg, 1.7 mmol), 1-methyl-4-piperidone (384 mg, .42 mL, 3.4 mmol), 1,2-dichloroethane (15 mL), powdered molecular sieves 4Å (1 g) for 15 min. Add glacial acetic acid (306 mg, 0.3 mL, 5.1 mmol). After 1 hr., add sodium triacetoxyborohydride (900 mg, 4.25 mmol). Allow the reaction to go overnight. Pour the reaction mixture into ethyl acetate (200 mL), and wash once with aqueous NaOH (2N, 30 mL). Separate the organic layer, dry over anhydrous sodium sulfate, remove the solvent under reduced pressure. Further purify the residue by chromatography on silica gel using a 4%-6% gradient of (2M NH_3 in methanol) in CH_2Cl_2 to obtain the free base of the title compound (443 mg, 69% yield). Convert the product to its HCl salt by dissolving it in CH_2Cl_2 and treating with excess 1.0M HCl in diethyl ether. Add more ether to precipitate the title compound as a white solid: mass spectrum (ion spray): m/z = 380.2 (M+1); Analysis calc'd for $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 52.54; H, 5.34; N, 9.68. Found: C, 52.93; H, 5.29; N, 9.65; LY 653915: ^1H NMR δ (methanol-d_4) 7.72(dd, 1H), 7.60(m, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.14(m, 3H), 3.74(m, 1H), 3.62(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.88(s, 3H), 2.36(d, 2H), 1.93(m, 2H)

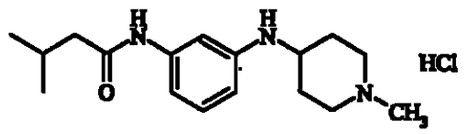
Example 25. 2,4-Difluoro-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)-4-fluorophenyl)benzamide hydrochloride



Using a procedure similar Example 24 using 2,4-difluoro-N-(3-amino-4-fluorophenyl)benzamide (Preparation 16, 452 mg, 1.7 mmol), 1-methyl-4-piperidone (384 mg, .42 mL, 3.4 mmol), 1,2-dichloroethane (15 mL), powdered molecular sieves 4Å (1 g), glacial acetic acid (306 mg, 0.3 mL, 5.1 mmol), sodium triacetoxyborohydride (900 mg,

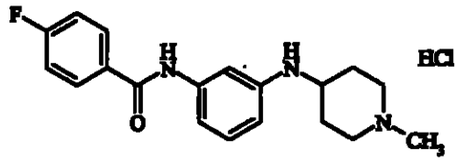
4.25 mmol) to obtain the free base of the title compound (434 mg, 70% yield) and the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 364.1 (M+1); analysis calc'd for $C_{19}H_{20}F_3N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 54.61; H, 5.55; N, 10.06. Found: C, 54.48; H, 5.36; N, 9.93; ^1H NMR δ (methanol-d_4) 7.79(m, 1H), 7.63(d, 1H), 7.11(m, 4H), 3.74(m, 1H), 3.62(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.88(s, 3H), 2.36(d, 2H), 1.93(m, 2H)

Example 26. 3-Methyl-N-(3-(1-methylpiperidin-4-ylamino)phenyl)butyramide hydrochloride



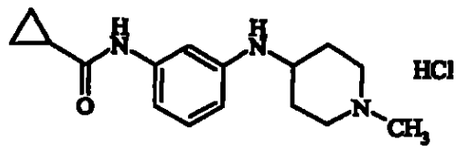
Combine 1-methyl-4-(3-aminophenylamino)piperidine triacetate (Preparation 18, 460 mg, 1.17 mmol) and CH_2Cl_2 (13 mL); stir and cool to 0°C. Add isovaleryl chloride (135 µL, 1.05 mmol), and stir at room temperature for 18 hr. Load onto a 5 g SCX cartridge (mega bond elut, Varian). Wash resin with methanol, then elute product with 2 M ammonia in methanol. Concentrate *in vacuo*, and chromatograph on silica gel, eluting with a gradient of 1–15% (2M ammonia in methanol) in CH_2Cl_2. Concentrate in *vacuo*. Dissolve the purified oil (115 mg, 38% isolated yield) in methanol, add solid NH_4Cl (21.2 mg, 1 eq) and sonicate the solution at room temperature for 15 min. Concentrate *in vacuo* to provide the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 290.2 (M+1); Anal calc'd for $C_{17}H_{28}ClN_3O \cdot 0.1\ H_2O$: Theory: C, 62.31; H, 8.67; N, 12.82. Found: C, 62.32; H, 8.78; N, 12.56.

Example 27. 4-Fluoro-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide hydrochloride



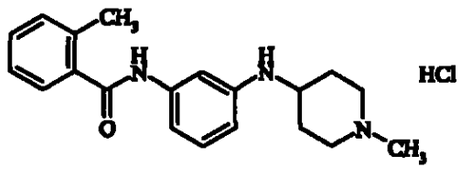
A method similar to Example 26, using 4-fluorobenzoyl chloride, gives the title compound as a white solid (127 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 328.1 (M+1); Anal calc'd for $C_{19}H_{23}ClFN_3O \cdot 0.1\ H_2O$: Theory: C, 62.41; H, 6.39; N, 11.49. Found: C, 62.13; H, 6.55; N, 11.14.

Example 28. Cyclopropane-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)carboxamide hydrochloride



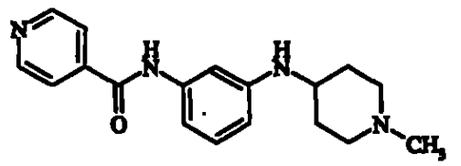
A method similar to Example 26, using cyclopropanecarbonyl chloride, gives the title compound as a white solid (80 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 274.1 (M+1); Anal calc'd for $C_{16}H_{24}ClN_3O \cdot 1.0\ H_2O$: Theory: C, 58.62; H, 7.99; N, 12.82. Found: C, 58.47; H, 8.00; N, 12.73.

Example 29. 2-Methyl-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide hydrochloride



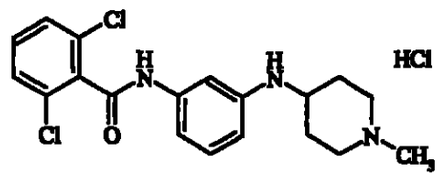
A method similar to Example 26, using 2-methylbenzoyl chloride, gives the title compound as a white solid (32 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 324.2 (M+1); ^1H NMR δ (DMSO, ppm) 10.02 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.02 (t, *J* = 8.1, 16.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.11 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)

Example 30. N-(3-(1-Methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)isonicotinamide



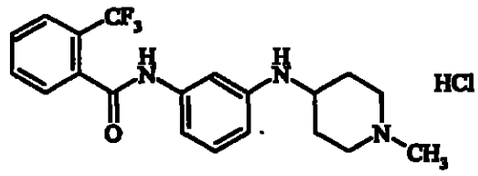
A method similar to Example 26, but not making the HCl salt, using isonicotinyl chloride, gives the title compound as a yellow oil (30 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 310.0 (M+1).

Example 31. 2,6-Dichloro-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide hydrochloride



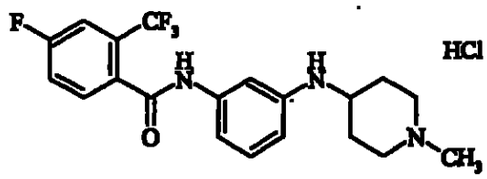
A method similar to Example 26, using 2,6-dichlorobenzoyl chloride, gives the title compound as a white solid (174 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 378.0 (M+1); ^{1}H NMR δ (DMSO, ppm) 10.45 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.1, 16.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.17 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

Example 32. N-(3-(1-Methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride



A method similar to Example 26, using 2-trifluoromethylbenzoyl chloride, gives the title compound as a white solid (147 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 378.1 (M+1); ^{1}H NMR δ (DMSO, ppm) 10.29 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.04 (t, *J* = 8.1, 16.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

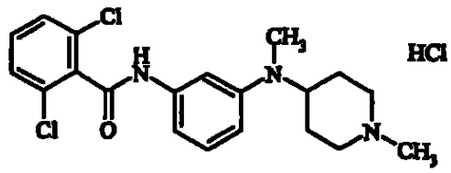
Example 33. 4-Fluoro-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride



A method similar to Example 26, using 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride, gives the title compound as a white solid (174 mg): mass spectrum (ion spray):

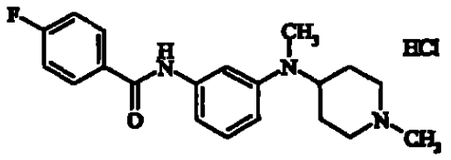
m/z = 396.1 (M+1); Anal calc'd for $C_{20}H_{22}ClF_4N_3O \cdot 0.5\ H_2O$: Theory: C, 54.49; H, 5.26; N, 9.53. Found: C, 54.88; H, 5.56; N, 9.89.

Example 34. 2,6-Dichloro-(3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)phenyl)benzamide hydrochloride



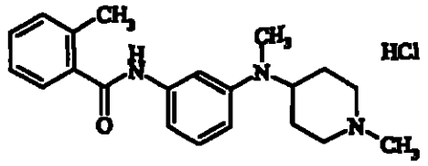
Dissolve 2,6-dichloro-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide hydrochloride (Example 31, 168 mg, 0.40 mmol) in 5 mL of methanol. Add an excess of 50% aqueous formaldehyde solution (600 µL), and stir the reaction for 0.5 hr. Adjust the solution to pH = 5 by the addition of acetic acid, add sodium cyanoborohydride (100 mg), and stir the reaction for an additional 18 hr. Load onto a 5 g SCX cartridge (mega bond elut, Varian). Wash the resin with methanol, then remove the product with 2M NH_3/methanol. Dissolve the resulting oil (153 mg, 98% isolated yield) in methanol, add NH_4Cl (20.9 mg, 1 eq) as a solid, and sonicate the solution at room temperature for 15 min. Concentrate *in vacuo* to provide the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 392.3 (M+1); mp 164.2°C.

Example 35. 4-Fluoro-N-(3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)phenyl)benzamide hydrochloride



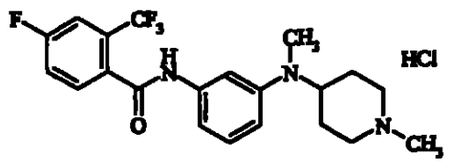
A method similar to Example 34, using 4-fluoro-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide hydrochloride (Example 27), gives the title compound as a white solid (102 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 342.4 (M+1); mp 76.1°C.

Example 36. 2-Methyl-N-(3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)phenyl)benzamide hydrochloride



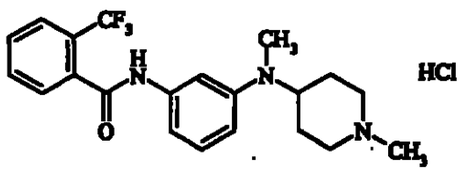
A method similar to Example 34, using 2-methyl-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)benzamide hydrochloride (Example 39), gives the title compound as a white solid (25 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 338.4 (M+1); mp 82.4°C.

Example 37. 4-Fluoro-N-(3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)phenyl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride



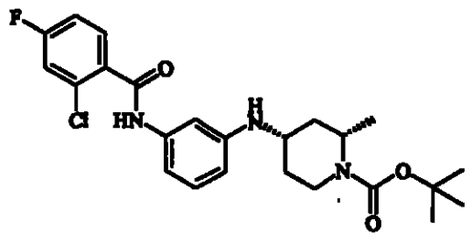
A method similar to Example 34, using 4-fluoro-N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride (Example 33), gives the title compound as a white solid (114 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 410.4 (M+1); mp 113.8°C.

Example 38. N-(3-(Methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)phenyl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride



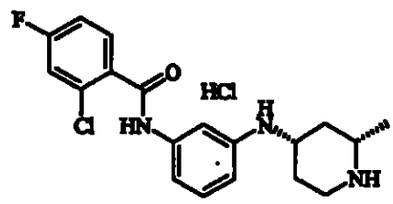
A method similar to Example 34, using N-(3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)phenyl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride (Example 32), gives the title compound as a white solid (125 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 392.4 (M+1); mp 84.5°C.

Preparation 58. (2S,4S)-4-(3-(2-Chloro-4-fluoro-benzoylamino)-phenylamino)-2-methyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Dissolve N-(3-amino-phenyl)-2-chloro-4-fluoro-benzamide (Preparation 1, 200 mg, 0.756 mmol) and (2S)-2-methyl-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (161 mg, 0.756 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL). Add acetic acid (52 μL, 0.907 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (192 mg, 0.907 mmol) and stir at room temperature for 18 hr. Heat the reaction to 45°C for 4 hr. Cool the reaction to room temperature and load onto an SCX column with methanol. Wash the column with methanol, flush with 2M ammonia in methanol, and concentrate *in vacuo*. Purify by column chromatography (20%-75% ethyl acetate/hexane) to yield 161 mg (46%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z 462.4 (M+1); ^{1}H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.76 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27, (m, 4H).

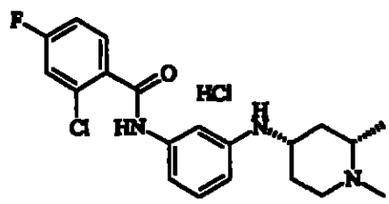
Example 39. 2-Chloro-4-fluoro-N-((2S,4S)-3-(2-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide hydrochloride



Dissolve (2S,4S)-4-(3-(2-chloro-4-fluoro-benzoylamino)-phenylamino)-2-methyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Preparation 58, 137 mg, 0.296 mmol) in toluene (10 mL). Add p-toluenesulfonyl chloride (152 mg, 0.798 mmol) and heat to 100 °C for 2 hr. Cool to room temperature and load onto an SCX column with methanol. Wash the column with methanol, flush with 2M ammonia in methanol, and concentrate *in vacuo*. Purify by column chromatography (0%-15% 2 M NH_3 in methanol/CH_2Cl_2) to

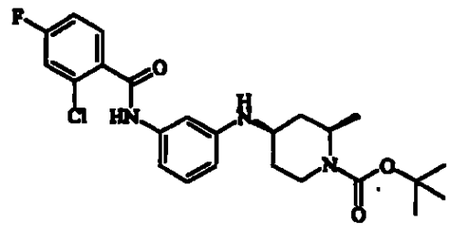
yield an oil. Make the hydrochloride salt by sonication with one equivalent of ammonium chloride dissolved in methanol to yield 75 mg (64%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): m/z =362.1 (M+1); ^{1}H NMR δ (D_2O/DCl, ppm) 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (t, J = 9 Hz, 18 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H); mp 202°C (dec.).

Example 40. 2-Chloro-N-((2S,4S)-3-(1,2-dimethyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-4-fluoro-benzamide hydrochloride



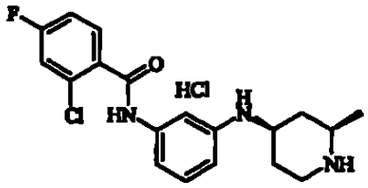
Dissolve 2-chloro-4-fluoro-N-((2S,4S)-3-(2-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide hydrochloride (Example 39, 50 mg, 0.125 mmol) in methanol (5 mL). Add acetic acid (22 µL, 0.375 mmol) followed by sodium cyanoborohydride (11.8 mg, 0.188 mmol). Cool to 0°C and add 37% formaldehyde (11.2 µL, 0.138 mmol). Warm to room temperature and stir for 18 hr. Add aqueous saturated sodium bicarbonate and dichloromethane. Separate organic layer and extract aqueous with dichloromethane (2 x 25 mL). Combine organic extracts, dry ($MgSO_4$), filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by column chromatography (0%-10% 2M NH_3 in methanol/CH_2Cl_2) to yield an oil. Make the hydrochloride salt by sonication with one equivalent of ammonium chloride dissolved in methanol to yield 28 mg (54%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* 376.2 (M+1); ^{1}H NMR δ (D_2O/DCl, ppm) 7.71 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H); mp 91-4°C.

Preparation 59. (2R,4R)-4-(3-(2-Chloro-4-fluoro-benzoylamino)-phenylamino)-2-methyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Dissolve N-(3-amino-phenyl)-2-chloro-4-fluoro-benzamide (Preparation 1, 200 mg, 0.756 mmol) and (2R)-2-methyl-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (161 mg, 0.756 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL). Add acetic acid (52 µl, 0.907 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (192 mg, 0.907 mmol) and stir at room temperature for 18 hr. Heat the reaction to 45°C for 4 hr. Cool the reaction to room temperature and load onto an SCX column with methanol. Wash the column with methanol, flush with 2M ammonia in methanol, and concentrate *in vacuo*. Purify by column chromatography (20%-75% ethyl acetate/hexane) to yield 80 mg (23%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z =462.4 (M+1); ^{1}H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.76 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27, (m, 4H).

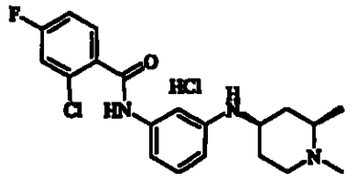
Example 41. 2-Chloro-4-fluoro-N-((2R,4R)-3-(2-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide hydrochloride



Dissolve (2R,4R)-4-(3-(2-chloro-4-fluoro-benzoylamino)-phenylamino)-2-methyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Preparation 59, 119 mg, 0.258 mmol) in toluene (5 mL). Add p-toluenesulfonyl chloride (152 mg, 0.798 mmol) and heat to 100°C for 3 hr. Cool to room temperature and load onto an SCX column with methanol. Wash the column with methanol, flush with 2M ammonia in methanol, and concentrate *in vacuo*. Purify by column chromatography (0%-10% 2M NH_3 in methanol/CH_2Cl_2) to yield an oil. Make the hydrochloride salt by sonication with one equivalent of ammonium chloride dissolved in methanol to yield 40 mg (39%) of the title compound: mass

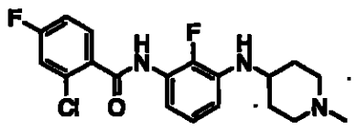
spectrum (ion spray): *m/z* =362.1 (M+1); ^{1}H NMR δ (D_2O/DCl, ppm) 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); mp 182-5°C.

Example 42. 2-Chloro-N-((2R,4R)-3-(1,2-dimethyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-4-fluoro-benzamide hydrochloride



Dissolve 2-chloro-4-fluoro-N-((2R,4R)-3-(2-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide hydrochloride (Example 41, 30 mg, 0.075 mmol) in methanol (5 mL). Add acetic acid (13 μL, 0.225 mmol) followed by sodium cyanoborohydride (7.1 mg, 0.113 mmol). Cool to 0°C and add 37% formaldehyde (6.7 μL, 0.083 mmol). Warm to room temperature and stir for 18 hr. Add aqueous saturated sodium bicarbonate and dichloromethane. Separate organic layer and extract aqueous with dichloromethane (2 x 25 mL). Combine organic extracts, dry ($MgSO_4$), filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by column chromatography (0%-10% 2M NH_3 in methanol/CH_2Cl_2) to yield an oil. Make the hydrochloride salt by sonication with one equivalent of ammonium chloride dissolved in methanol to yield 21 mg (68%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): *m/z* =376.4 (M+1); mp 159-62°C.

Example 43. 2-Chloro-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(1-methyl-piperidinylamino)-phenyl)-benzamide

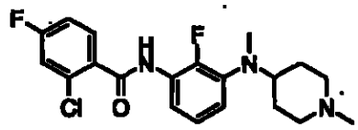


Mix 2-fluoro-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzene-1,3-diamine (Preparation 20) (0.08 g) and 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (83 mg) in 1,4-dioxane (5 mL) and heat at reflux for 2 hr. Partition the reaction mixture between ethyl acetate and saturated saturated aqueous NaCl , dry over anhydrous sodium sulfate, evaporate and purify on a

silica gel column (10 g) (dichloromethane-2M NH_3 in methanol, gradient) to give 0.106 g of the title compound (78% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 380 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.19 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.09 (ddd,1H), 7.00 (dd, 1H), 6.52 (ddd, 1H), 3.76 (br d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.81 (br d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.52 (m , 2H).

Dissolve the benzamide in methanol, add 0.28 mL of 1 N HCl in ether and evaporate to give its mono-hydrochloric acid salt.

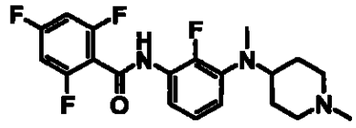
Example 44. 2-Chloro-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-phenyl)-benzamide



Heat 2-fluoro-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzene-1,3-diamine (Preparation 22, 44 mg) with 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (40 mg) in 1,4-dioxane (5 mL) at reflux for 2 hr. Dilute the reaction mixture with methanol (5 mL) and load on a SCX column (10 g). After wash with methanol, elute the product with 2 M NH_3 in methanol, evaporate to give 73 mg of the title compound: mass spectrum (electric spray) *m/z* = 394 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.29 (br d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.77 (ddd, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

The benzamide is dissolved in methylene chloride and 0.185 mL of 1N HCl in ether is added and evaporated, dried in vacuum to give its monohydrochloric acid salt.

Example 45. 2,4,6-Trifluoro-N-(2-fluoro-3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-phenyl)-benzamide

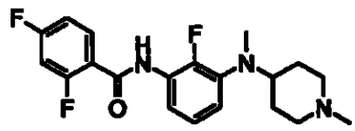


Heat a mixture of 2-fluoro-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzene-1,3-diamine (Preparation 22, 60 mg) and 2,4,6-trifluorobenzoyl chloride (59 mg) in 1,4-dioxane (5 mL) for 2 hr. Dilute the reaction mixture with methanol (5 mL) and load on a SCX column (10 g). After wash with methanol, elute the product with 2M NH_3 in methanol, evaporate and purify on a silica gel column (4 g, solvent: dichloromethane-2M

NH_3 in methanol, gradient) to give 94 mg of the title compound: mass spectrum (electric spray) $m/z = 396$ (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.96 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.91 (br d, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

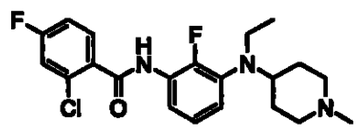
Dissolve the benzamide in methanol (2 mL), add 1N HCl in ether (0.24 mL), evaporate to give its mono-hydrochloric acid salt.

Example 46. 2,4-Difluoro-N-(2-fluoro-3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-phenyl)-benzamide



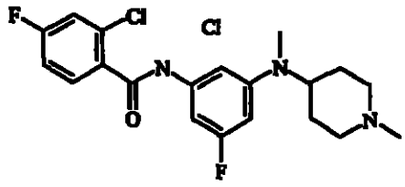
Using a method similar to example 45, using 2,4-difluorobenzoyl chloride gives the title compound: mass spectrum (electric spray) $m/z = 378$ (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.67 (br d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.90 (br d, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).Using a method similar to the above example, provides the mono hydrochloride salt.

Example 47. 2-Chloro-N-(3-(ethyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-2-fluoro-phenyl)-4-fluoro-benzamide



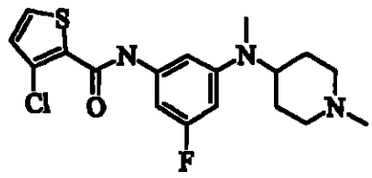
Heat a mixture of N-ethyl-2-fluoro-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzene-1,3-diamine (Preparation 27) and 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (23 mg) in 1,4-dioxane (5 mL) at reflux for 1 hour. Dilute with methanol (5 mL), load on a SCX column (10 g), wash with methanol, elute the product with 2M NH_3 in methanol, evaporate to give the title compound: mass spectrum (electric spray) $m/z = 408$ (M+1). Purify further by HPLC to give the di-trifluoroacetic acid salt.

Example 48. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-phenyl)-benzamide

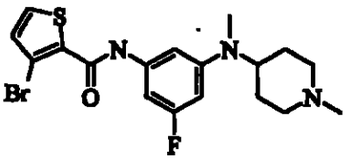
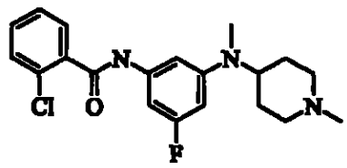
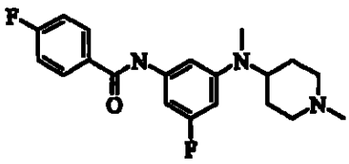


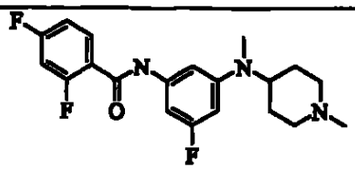
Combine 5-fluoro-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzene-1,3-diamine (Preparation 29, 0.036 g, 0.15 mmol), 2-chloro-4-fluoro-benzoyl chloride (0.044 g, 0.23 mmol) and 1,4-doxane (2 mL), stir and heat at reflux. After 3 hr, cool to ambient temperature. Load on a SCX column (10 g), wash with methanol, elute with 2M ammonia-methanol. Concentrate eluent to obtain 0.059 g (100%) the title compound as a free base. Dissolve this material in dichloromethane (5 mL) and treat with 1M hydrochloric acid in ether (0.15 mL, 0.15 mmol). Concentrate to give the title compound as a brown powder: high resolution mass spectrum: Obs. m/z 394.1495; Calc. m/z 394.1497; ^{1}H NMR ($CDCl_3$)of free base: 7.8 (bs, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

Examples 49-52

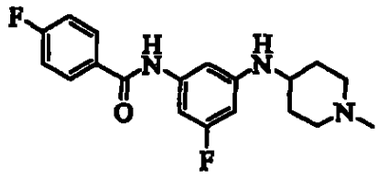


Using methods similar to Example 48, the following compounds are prepared, isolated and converted to mono hydrochloric acid salts

No	Ar	Structure	Data
49	2-(3-bromo-thiophene)		mass spectrum: obs. *m/z* 426.14; Calc'd *m/z* 426.06; mp 175-180°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 10.5 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H).
50	2-chloro-phenyl		mass spectrum: obs. *m/z* 376.1613, calc'd. *m/z* 376.1592; mp 170-175°C; Analysis calc'd for $C_{20}H_{24}C_{l}FN_3O{\cdot}0.5H_2O$: C, 57.01; H, 5.98; N, 9.97. Found: C, 56.96; H, 5.92; N, 9.96
51	4-fluoro-phenyl		mass spectrum: obs. *m/z* 360.1890; calc'd *m/z* 360.1887; mp 175 °C; Analysis calc'd for $C_{20}H_{23}F_2N_3O{\cdot}1.35HCl$: C, 58.78; H, 6.01; N, 10.28. Found: C, 58.73; H, 5.95; N, 10.24.
52	2,4-difluoro-phenyl		mass spectrum: obs. *m/z* 378.25; calc'd *m/z* 378.17; mp

			175°C; Analysis calc'd for $C_{20}H_{22}F_3N_3O \cdot 2.38$ HCl: C, 51.75; H, 5.29; N, 9.05. Found: C, 51.81; H, 5.14; N, 8.95.

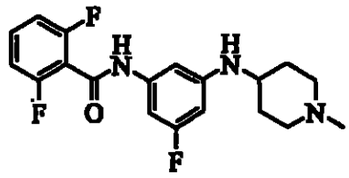
Example 53. 4-Fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide dihydrochloride salt



Add slowly 4-fluorobenzoyl chloride (403 mg, 2.54 mmol) to a solution of 5-fluoro-benzene-1,3-diamine (Preparation 32 320 mg, 2.54 mmol) in triethylamine (514 mg, 0.71 mL, 5.08 mmol) and THF (10 mL) at 0°C. Stir the mixture overnight and gradually raise to room temperature. Quench the reaction with 0.1N NaOH solution, and extract the mixture with ethylacetate three times. Combine the organic layers and wash with saturated NaCl solution, dry over Na_2SO_4, filter and concentrate to give a solid. Purify by chromatography (silica gel, eluting with 25-40% ethylacetate in hexanes) gives 379 mg (60%) of N-(3-amino-5-fluoro-phenyl)-4-fluoro-benzamide.

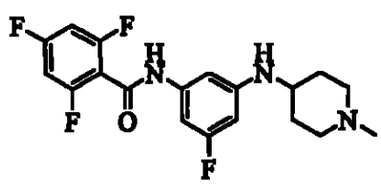
Combine the above benzamide (379 mg, 1.53 mmol), 1-methyl-4-piperidone (345 mg, 3.06 mmol), THF (1.5 mL), 1,2-dichloroethane (15 mL), molecular sieve 4Å (0.7 g) and acetic acid (276 mg, 0.26 mL, 4.59 mmol). Add sodium triacetoxyborohydride portionwise and stir the mixture at room temperature overnight. Quench the reaction with 0.1N NaOH solution, extract the mixture with CH_2Cl_2 three times. Combine the organic layers, dry over Na_2SO_4, filter and concentrate to give a crude residue. Purify by chromatography (silica gel, eluting with 5.5% 2M NH_3-methanol in CH_2Cl_2) provides 434 mg (82%) of thefree base of the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): m/z = 346.1; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.86 (m, 3H), 7.14 (t, 2H), 6.88 (s, br, 1H), 6.60 (dt, 1H), 6.10 (dt, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).Dissolve the free base in methanol and add 2 equivalents of 1 N HCl in diethylether. Remove the solvent and wash with diethylether. Remove the solvent to obtain the title compound: Di-hydrochloride salt: Anal calcd for $C_{19}H_{21}F_2N_3O \cdot 2HCl$: C, 54.55; H, 5.54; N, *10.04. Found: C, 54.58; H, 5.45; N, 9.84.*

Example 54. 2,6-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide dihydrochloride salt



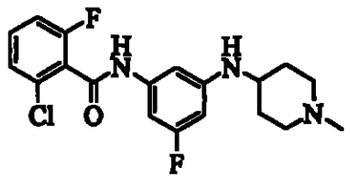
Using methods similar to example 53, using 2,6-difluorobenzoyl chloride (448 mg, 2.54 mmol) gives 515 mg (56% two-step yield) of thefree base of the title compound. Using a salt formation method similar to that described in Example 59 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): m/z = 364.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.63 (s, br, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.02 (s, br, 1H), 6.67 (dt, 1H), 6.24 (dt, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (m, 4H), 1.60 (m, 2H). Di-hydrochloride salt: Anal calc'd for $C_{19}H_{20}F_3N_3O$·2HCl: C, 52.31; H, 5.08; N, 9.63. Found: C, 52.65; H, 4.96; N, 9.44.

Example 55. 2,4,6-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide hydrochloride salt



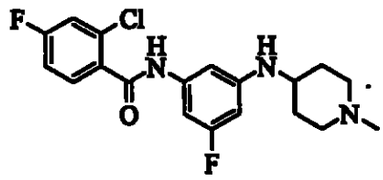
Using methods similar to example 53, using 2,4,6-trifluorobenzoyl chloride (494 mg, 2.54 mmol) gives 525 mg (54% two-step yield) of thefree base of the title compound. Using a salt formation method similar to that described in Example 59, using 1 equivalent of HCl gives obtain the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): m/z = 382.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.87 (s, br, 1H), 6.85 (s, br, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.11 (dt, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.49 (m, 2H). Mono-hydrochloride salt: Anal calc'd for $C_{19}H_{19}F_4N_3O$·HCl·H_2O: C, 52.36; H, 5.09; N, 9.64. Found, C, 52.71; H, 4.78; N, 9.62.

Example 56. 2-Chloro-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide dihydrochloride salt



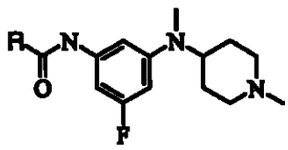
Using methods similar to example 53, using 2-chloro-6-fluorobenzoyl chloride (490 mg, 2.54 mmol) gives 667 mg (69% two-step yield) of the free base of the title compound. Using a salt formation method similar to that described in Example 59 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): m/z = 380.0 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 1H)m 7.12 (m, 1H), 6.91 (s, br, 1H), 6.56 (dt, 1H), 6.14 (dt, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.55 (m, 2H). Di-hydrochloride salt: Anal calc'd for $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$: C, 49.61; H, 5.00; N, 9.14. Found: C, 49.27; H, 4.55; N, 9.08.

Example 57. 2-Chloro-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenyl)-benzamide dihydrochloride salt

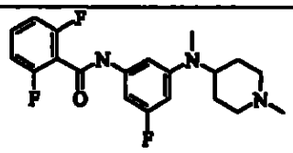
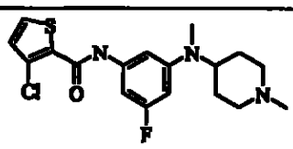
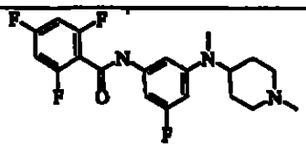
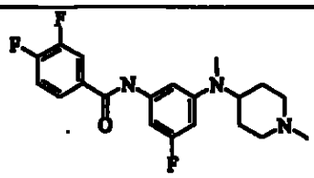
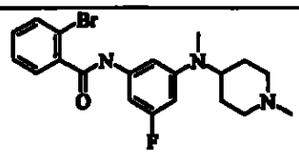


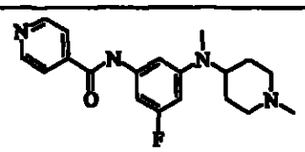
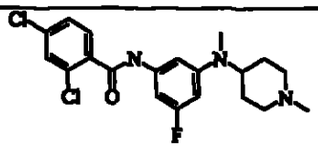
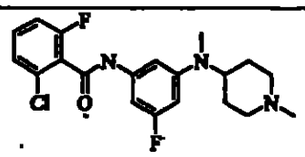
Using methods similar to example 53, using 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (490 mg, 2.54 mmol) gives 654 mg (68% two-step yield) of the free base of the title compound. Using a salt formation method similar to that described in Example 59 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): m/z = 380.0 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.82 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.90 (s, br, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.15 (dt, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 4H), 1.53 (m, 2H). Di-hydrochloride salt: Anal. calc'd. for $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O \cdot 2HCl$: C, 50.40; H, 4.89; N, 9.28. Found: C, 50.43; H, 4.60; N, 9.29.

Examples 58-65

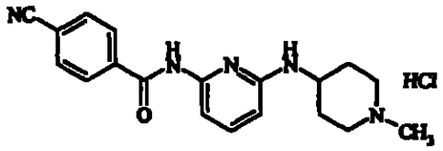


Examples 58-65 are synthesized by heating 5-fluoro-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzene-1,3-diamine(Prepartion 31, 200 μL of 0.5M solution in dioxane) and the appropriate R-acid chloride (0.10 mmol) to 90°C for 2hr. The reaction mixture is diluted with 10% acetic acid/methanol (0.5 mL). The resulting solution is directly applied to a 2 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, the column is eluted with 1M ammonia-methanol and the eluant is concentrated and further purified by high-throughput mass guided chromatography. The compounds are characterized by chromatography using a Metachem™ C18 column (monochrom 3 micron, 2.5 x 25 cm) using a 10-90% solvent B gradient in 4.5 min., where solvent A is 0.1% trifluoroacetic acid in water and solvent B is 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile. The procedure is repeated in parallel for Examples 64-71

Ex.	Structure	Name	Data
58		2,6-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rt 1.54 min at 254 nm, m/e 378 (M+1).
59		3-Chloro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)thiopheneamide	LCMS Rt 1.72 min at 254 nm, m/e 382 (M+1).
60		2,4,6-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rt 1.61 min at 254 nm, m/e 396 (M+1).
61		3,4-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rt 1.65 min at 254 nm, m/e 378 (M+1).
62		2-Bromo-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rt 1.58 min at 254 nm, m/e 422 (M+1).

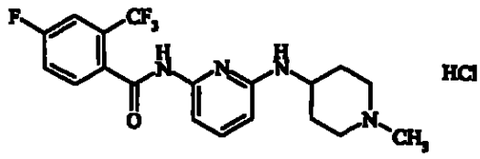
63		N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)isonicotinamide	LCMS Rf 1.24 min at 254 nm, m/e 343 (M+1).
64		2,4-Dichloro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rf 1.73 min at 254 nm, m/e 410 (M+1).
65		2-Chloro-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rf 1.58 min at 254 nm, m/e 394 (M+1).

Example 66. 4-Cyano-N-(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide hydrochloride



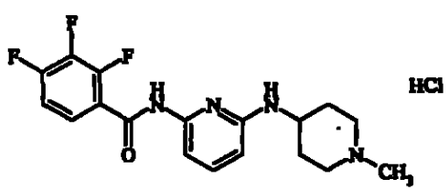
Combine 4-cyanobenzoyl chloride (300 μL, 1.80 mmol), 2,6-diaminopyridine (600 mg, 5.5 mmol, and dioxane (10 mL); stir at room temperature for 2 hr. Pour into water and adjust to pH>12 by the addition of 5N NaOH. Extract with CH_2Cl_2 twice, combine organics, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Chromatograph (silica gel, eluting with 0–10% methanol/CH_2Cl_2). Dissolve the purified intermediate N-(6-amino-pyridin-2-yl)-4-cyano-benzamide (202 mg, 0.84 mmol, 47%) in THF (10 mL). Add to this 1-methyl-4-piperidone (77 mg, 0.68 mmol), acetic acid (150 μL, 2.5 mmol), and sodium triacetoxyborohydride (440 mg, 2.10 mmol). Stir the reaction at room temperature for 18 hr, and quench by the addition of saturated aqueous $NaHCO_3$. Extract the aqueous layer with ethylacetate twice, wash the combined organics with saturated aqueous NaCl, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Chromatograph the material (silica gel, eluting with 0–20% 2M NH_3 in methanol/CH_2Cl_2). Dissolve the clean material (10.4 mg, 5%) in methanol and add 1 equivalent (1.7 mg) of NH_4Cl. Sonicate the reaction at room temperature for 15 min, then concentrate to provide the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z = 336.0 (M+1).

Example 67. 4-Fluoro-N-(3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)phenyl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride



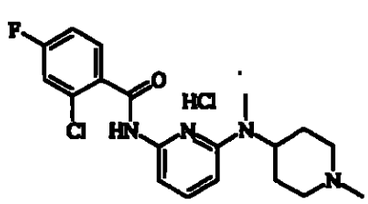
A method similar to Example 66, using 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride, gives the title compound as a white solid (42 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 397.0 (M+1); mp 84.9°C.

Example 68. N-(3-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)phenyl)-2,3,4-trifluoro-benzamide hydrochloride



A method similar to Example 66, using 2,3,4-trifluorobenzoyl chloride, gives the title compound as a white solid (32 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 365.3 (M+1); mp 231.4°C (dec.).

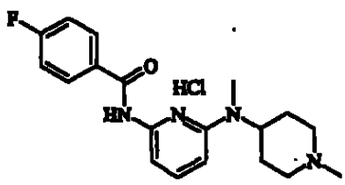
Example 69. 2-Chloro-4-fluoro-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.907 mmol) and 2-chloro-4-fluorobenzoyl chloride (263 mg, 1.36 mmol), and using pyridine as the solvent, to yield 185 mg (49%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z*

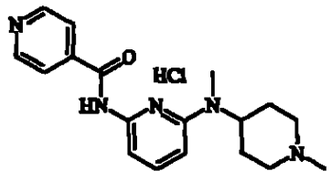
=377.2 (M+1); Analysis calc'd for $C_{19}H_{23}N_4OFCl_2 \cdot 0.6\ H_2O$: C, 53.80; H, 5.75; N, 13.21. Found: C, 53.55; H, 5.66; N, 13.28; mp 229-31°C.

Example 70. 4-Fluoro-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



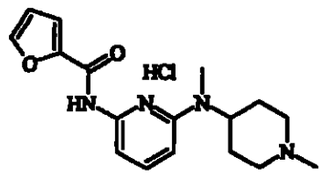
Prepare according to Example 69 starting with N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.91 mmol) and 4-fluorobenzoyl chloride (160 µL, 1.36 mmol) to yield 309 mg (90%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =343.3 (M+1); Analysis calc'd for $C_{19}H_{24}N_4OFCl \cdot 0.6\ H_2O$: C, 58.56; H, 6.52; N, 14.38. Found: C, 58.31; H, 6.37; N, 14.39; mp 250-2°C.

Example 71. N-(6-(Methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)isonicotinamide hydrochloride



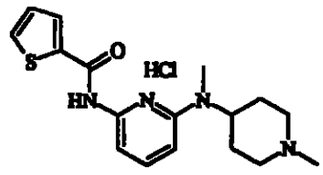
Prepare according to procedure in Example 69 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (175 mg, 0.794 mmol), isonicotinoyl chloride hydrochloride (212 mg, 1.19 mmol), and pyridine (15 mL) to yield 247 mg (86%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =326.1 (M+1); Analysis Calcd for $C_{18}H_{24}N_5OCl \cdot 0.5\ H_2O$: C, 58.29; H, 6.79; N, 18.88. Found: C, 58.49; H, 6.79; N, 19.22. mp 274-7°C.

Example 72. Furan-2-carboxylic acid (6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-amide hydrochloride



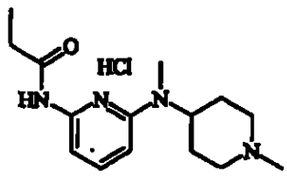
Prepare according to procedure in Example 69 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34, 175 mg, 0.794 mmol), 2-furoyl chloride (117 μL, 1.19 mmol), and pyridine (15 mL) to yield 243 mg (87%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =315.1 (M+1); Analysis calc'd for $C_{17}H_{23}N_4O_2Cl \cdot 0.2\ H_2O$: C, 57.60; H, 6.65; N, 15.81. Found: C, 57.31; H, 6.72; N, 15.81. mp 116-9°C.

Example 73. Thiophene-2-carboxylic acid (6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-thiophenamide hydrochloride



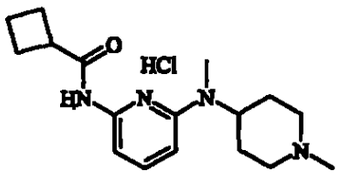
Prepare according to procedure in Example 69 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (175 mg, 0.794 mmol), thiophene-2-carbonyl chloride (127 μL, 1.19 mmol), and pyridine (15 mL) to yield 238 mg (82%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =331.1 (M+1); Analysis Calcd for $C_{17}H_{23}N_4OSCl$: C, 55.65; H, 6.32; N, 15.27. Found: C, 55.46, H, 6.49, N, 15.41. mp 126-8°C.

Example 74. N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride



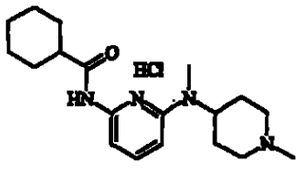
Prepare according to procedure in Example 69 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34, 175 mg, 0.794 mmol), propionic anhydride (152 μL, 1.19 mmol), and pyridine (15 mL) to yield 134 mg (54%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =277.1 (M+1); Analysis Calcd for $C_{15}H_{25}N_4OCl \cdot 0.2\ H_2O$: C, 57.11; H, 7.80; N, 17.76. Found: C, 56.73; H, 8.16; N, 17.94. mp 216-8°C.

Example 75. Cyclobutanecarboxylic acid (6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-amide hydrochloride



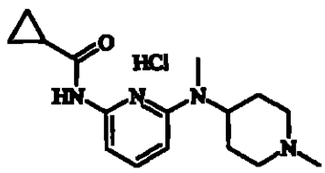
Prepare according to procedure in Example 69 starting with N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (175 mg, 0.794 mmol), cyclobutanecarbonyl chloride (136 μL, 1.19 mmol), and pyridine (15 mL) to yield 237 mg (88%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =303.1 (M+1); Analysis Calcd for $C_{17}H_{27}N_4OCl \cdot 0.1\ H_2O$: C, 59.93; H, 8.05; N, 16.45. Found: C, 59.81, H, 7.93, N, 16.45. mp 258-60°C.

Example 76. Cyclohexanecarboxylic acid (6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-amide hydrochloride



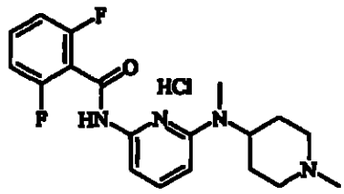
Prepare according to procedure in Example 69 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34, 175 mg, 0.794 mmol), cyclohexanecarbonyl chloride (159 μL, 1.19 mmol), and pyridine (15 mL) to yield 257 mg (88%) of the title compound. Mass spectrum (ion spray): *m/z* 331.2 (M+1); Analysis Calcd for $C_{19}H_{31}N_4OCl$: C, 62.19; H, 8.51; N, 15.27. Found: C, 61.22; H, 8.44; N, 15.39. mp 250-2°C.

Example 77. Cyclopropanecarboxylic acid (6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-amide hydrochloride



Prepare according to procedure in Example 69 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34, 175 mg, 0.794 mmol), cyclopropanecarbonyl chloride (108 μL, 1.19 mmol), and pyridine (15 mL) to yield 190 mg (74%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* 289.1 (M+1); Analysis Calc'd for $C_{16}H_{25}N_4OCl \cdot 0.1\ H_2O$: C, 58.83; H, 7.78; N, 17.15. Found: C, 58.69; H, 7.71; N, 17.31. mp 258-60°C.

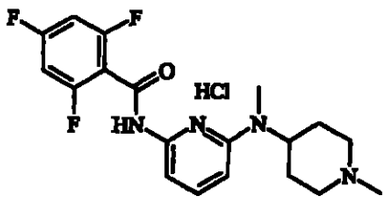
Example 78. 2,6-Difluoro-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34, 200 mg, 0.907 mmol), 2,6-difluorobenzoyl chloride (125 μL, 0.998 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) to yield 289 mg (80%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =361.3 (M+1); Analysis

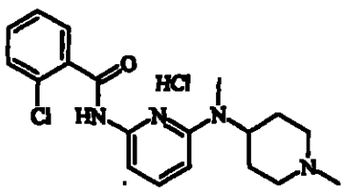
Calcd for $C_{19}H_{23}N_4OF_2Cl \cdot 0.5\ H_2O$: C, 56.22; H, 5.96; N, 13.80. Found: C, 56.49; H, 5.80; N, 14.15. mp 308°C (dec.).

Example 79. 2,4,6-Trifluoro-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



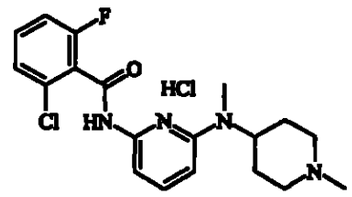
Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2,4,6-trifluorobenzoyl chloride (130 µL, 0.998 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) to yield 302 mg (80%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =379.2 (M+1); Analysis calc'd for $C_{19}H_{22}N_4OF_3Cl \cdot 0.5\ H_2O$: C, 53.84; H, 5.47; N, 13.22. Found: C, 54.02; H, 5.32; N, 13.56. mp 302°C (dec.).

Example 80. 2-Chloro-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



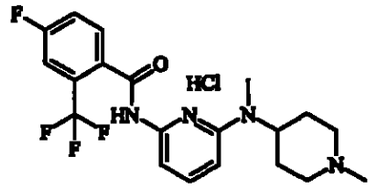
Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-chlorobenzoyl chloride (126 µL, 0.998 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) to yield 340 mg (95%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =359.3 (M+1); Analysis calc'd for $C_{19}H_{24}N_4OCl_2 \cdot 0.5\ H_2O$: C, 56.44; H, 6.23; N, 13.86. Found: C, 56.21; H, 5.91; N, 14.23. mp 90-2°C.

Example 81. 2-Chloro-6-fluoro-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



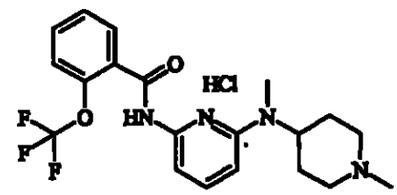
Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-chloro-6-fluorobenzoyl chloride (179 mg, 0.998 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) to yield 310 mg (83%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =377.2 (M+1); Analysis calc'd for $C_{19}H_{23}N_4OCl_2F \cdot 0.5\ H_2O$: C, 54.03; H, 5.73; N, 13.27. Found: C, 53.71; H, 5.71; N, 13.45. mp 283-6°C.

Example 82. 4-Fluoro-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-2-trifluoromethyl-benzamide hydrochloride



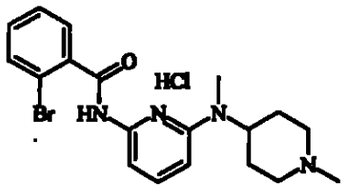
Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.907 mmol), 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (165 µL, 1.09 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) to yield 332 mg (82%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z =410.8 (M+1); Analysis calc'd for $C_{20}H_{23}N_4OClF_4 \cdot 1.5\ H_2O$: C, 50.69; H, 5.53; N, 11.82. Found: C, 50.66; H, 5.17; N, 12.01. mp 100-2°C.

Example 83. N-(6-(Methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-2-trifluoromethoxy-benzamide hydrochloride



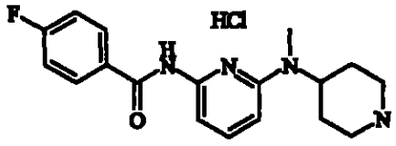
Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-(trifluoromethoxy)benzoyl chloride (175 µL, 1.09 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) to yield 357 mg (88%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =408.8 (M+1); Analysis calc'd for $C_{20}H_{24}N_4O_2F_3Cl \cdot 1.0\ H_2O$: C, 51.89; H, 5.66; N, 12.10. Found: 51.64; 5.50; 12.48. mp 102-4°C.

Example 84. 4-Bromo-N-(6-(methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



Prepare according to procedure in Example 66 starting with N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-bromobenzoyl chloride (142 µL, 1.09 mmol), and 1,4-dioxane (10 mL) to yield 335 mg (84%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z =404.3 (M+1); Analysis Calcd for $C_{19}H_{24}N_4OBrCl \cdot 1.1\ H_2O$: C, 49.65; H, 5.75; N, 12.19. Found: C, 49.39; H, 5.51; N, 12.46.; mp 121-3°C.

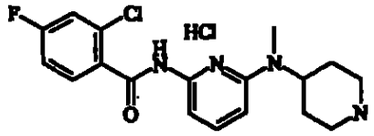
Example 85. 4-Fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



Place 4-(N-(6-(4-fluorobenzoylamino)pyridin-2-yl)-N-methylamino)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Preparation 41, 0.94 g, 2.2 mmol) in 20 mL of CH_2Cl_2 and add trifluoroacetic acid (3.16 mL, 21.9 mmol). Stir for 2 hr then pour directly on a 10 g SCX column and wash with methanol. Remove the product with 2M NH_3 in methanol and concentrate *in vacuo*. Chromatograph (silica gel, eluting with 0–20% 2M NH_3 in methanol/CH_2Cl_2) to give 0.54 g (75%) of product. Dissolve the clean material in methanol and add 1 equivalent (87.9 mg) of NH_4Cl. Sonicate the reaction at room

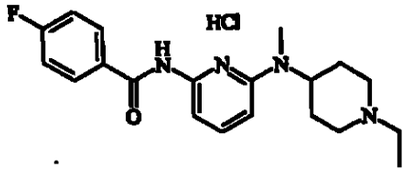
temperature for 15 min, then concentrate to provide the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =329.3 (M+1); mp 152.4°C.

Example 86. 2-Chloro-4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



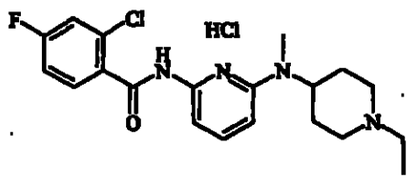
A method similar to Example 85 , using 4-((6-(2-chloro-4-fluoro-benzoylamino)-pyridin-2-yl)-methyl-amino)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, (Preparation 42), gives the title compound as a white solid (720 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 363.25 (M+1); mp 152.1°C.

Example 87. N-(6-((1-Ethyl-piperidin-4-yl)-methyl-amino)-pyridin-2-yl)-4-fluoro-benzamide hydrochloride



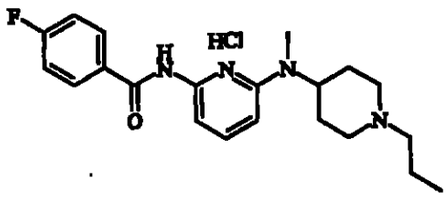
Place 4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide (free-based of Example 85, 0.19 g, 0.57 mmol) in 6 mL of 1,2-dichloroethane and add acetaldehyde (0.11 mL, 2.3 mmol). Stir for 1 hr then add sodium triacetoxyborohydride (0.31 g, 1.4 mmol) and stir for 18 hr. Quench with 1N NaOH and dilute with water and CH_2Cl_2. Separate and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (2 times), combine organics, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Chromatograph (silica gel, eluting with 0–10% 2M NH_3 in methanol/CH_2Cl_2) to give 0.119 g (60%) of product. Dissolve the clean material in methanol and add 1 equivalent (17.9 mg) of NH_4Cl. Sonicate the reaction at room temperature for 15 min, then concentrate to provide the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* =357.3 (M+1); mp 75.6°C.

Example 88. 2-Chloro-N-(6-((1-ethyl-piperidin-4-yl)-methyl-amino)-pyridin-2-yl)-4-fluoro-benzamide hydrochloride



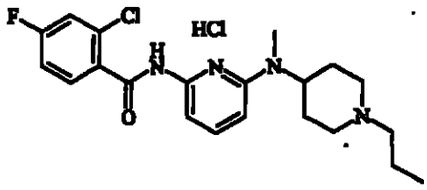
A method similar to Example 87, using 2-chloro-4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide (free-based of Example 86), gives the title compound as a yellow-white solid (102 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 391.3 (M+1); mp 132.9°C.

Example 89. 4-Fluoro-N-(6-(methyl-(1-propyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



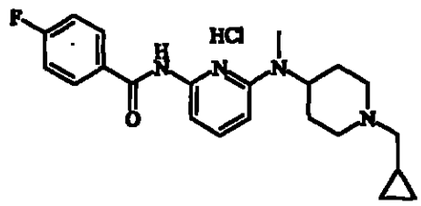
A method similar to Example 87, using 4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide (free-based of Example 85), and propionaldehyde in place of acetaldehyde, gives the title compound as a white solid (77 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 371.4 (M+1); mp 84.7°C.

Example 90. 2-Chloro-4-fluoro-N-(6-(methyl-(1-propyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



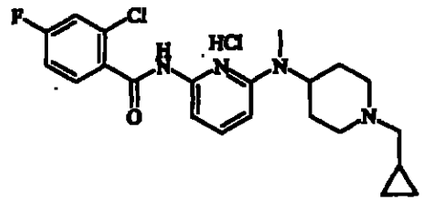
A method similar to Example 87, using 2-chloro-4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide (free-based of Example 86), and propionaldehyde in place of acetaldehyde, gives the title compound as a white solid (41 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 405.32 (M+1); mp 258°C (dec).

Example 91. N-(6-((1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl)-methyl-amino)-pyridin-2-yl)-4-fluoro-benzamide hydrochloride



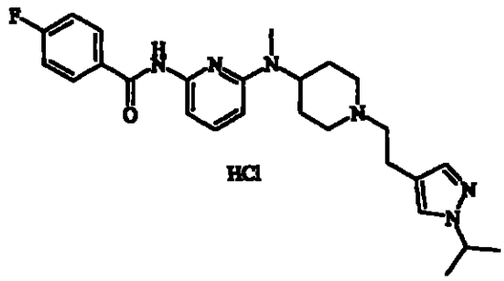
A method similar to Example 87, using 4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide (free-based of Example 85), and cyclopropane carboxaldehyde in place of acetaldehyde, gives the title compound as a white solid (130 mg):: mass spectrum (ion spray) *m/z* = 383.2 (M+1); mp 81.6°C.

Example 92. 2-Chloro-N-(6-((1-cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl)-methyl-amino)-pyridin-2-yl)-4-fluoro-benzamide hydrochloride



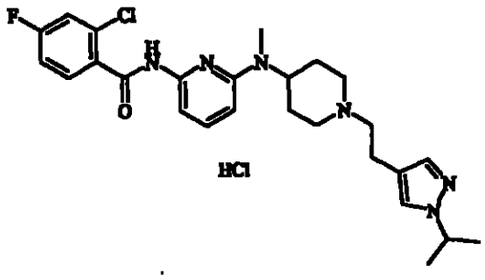
A method similar to Example 87, using 2-chloro-4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide, the free-based product from Example 86, and cyclopropane carboxaldehyde, in place of acetaldehyde, gives the title compound as a white solid (143 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 417.3 (M+1); mp 257.5°C.

Example 93. 4-Fluoro-N-(6-((1-(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl)-piperidin-4-yl)-methyl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



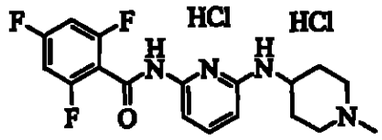
Combine 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanol (Preparation 12, 2 g, 12.9 mmol) and triethylamine (3.6 mL, 25.9 mmol) in 30 mL of THF. Add methanesulfonyl chloride (1.3 mL, 15.6 mmol) and stir for 36 hr. Dilute with water and ethyl acetate. Separate and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (2 times). Combine organics, dry over $MgSO_4$, and concentrate *in vacuo*. Take a portion of this crude mixture (0.17 g, 0.73 mmol) and combine with 4-fluoro-N-(6-methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide (free-based of Example 85,0.20 g, 0.60 mmol) in 4 ml of DMF. Add potassium carbonate (0.25g, 1.8 mmol) and heat at 80°C for 18 hr. Cool and dilute with water and CH_2Cl_2. Separate and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (2 times). Combine organics, dry over $MgSO_4$, and concentrate *in vacuo*. Chromatograph (silica gel, eluting with 0–10% 2M NH_3-methanol/CH_2Cl_2) to give 0.158 g of product (57%). Dissolve the purified oil in methanol, add NH_4Cl (18.2 mg, 1 eq) as a solid, and sonicate the solution at room temperature for 15 min. Concentration provides the title compound: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 465.4 (M+1); mp 85.8°C.

Example 94. 2-Chloro-4-fluoro-N-(6-((1-(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl)-piperidin-4-yl)-methyl-amino)-pyridin-2-yl)-benzamide hydrochloride



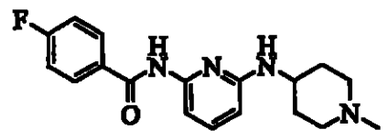
Using a method similar to Example 93, using 2-chloro-4-fluoro-N-(6-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide (Example 86, 150 mg, 0.4 mmol), gives the title compound as a white solid (114 mg): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 499.36 (M+1); mp 96.7°C.

Example 95. 2,4,6-Trifluoro-N-(6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-2-yl)-benzamide dihydrochloride



Combine N-(6-amino-pyridin-2-yl)-2,4,6-trifluoro-benzamide (Preparation 43, 668 mg, 2.5 mmol), 1-methyl-4-piperidone (566 mg, 5.0 mmol), acetic acid (450 mg, 0.43 mL, 7.5 mmol), molecular sieves 4Å (1 g) and 1,2-dichloroethane, stir for 30 min at room temperature, then add sodium triacetoxyborohydride (1.325 g, 6.25 mmol) portionwise. Add another batch of 1-methyl-piperidone (566 mg, 5.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.325 g, 6.25 mmol) if starting benzamide is still present after overnight reaction. Quench the reaction with 0.1N NaOH solution. Extract the mixture with ethylacetate three times. Combine organic layers, dry over Na_2SO_4, filter and concentrate to afford a residue. Chromatography (silica gel, 4% 2M NH_3-methanol in CH_2Cl_2) provides 571 mg (63%) of the free base of the title compound. Dilute the free base in CH_2Cl_2 (1 mL), add 1M HCl/Et_2O (5.6 mL, 5.6 mmol), remove the supernatant, wash the white solid with ether four times and dry in vacuum oven to afford 600 mg (88%) of thefree base of the title compound. Using a salt formation method similar to that described in Example 53 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): m/z = 365.0 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.50 (1H, s), 7.49 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.51 (m, 2H). Di-hydrochloride salt: Anal calc'd for $C_{18}H_{19}F_3N_4O$·2HCl: C, 49.44; H, 4.84; N, 12.81. Found: C, 49.31; H, 4.96; N, 12.49.

Example 96. 4-Fluoro-N-(6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-2-yl)-benzamide dihydrochloride salt

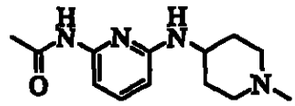


Dissolve 2,6-diaminopyridine (1.637 g, 15 mmol) in dioxane (15 mL) and cool to 0°C for 10 min. Add 4-fluorobenzoyl chloride (793 mg, 0.59 mL, 5.0 mmol) slowly. After 40 min, remove ice bath and stir the reaction at room temperature. Use the work-up

and purification procedures described in Preparation 43 to provide N-(6-Amino-pyridin-2-yl)-4-fluoro-benzamide as a slightly yellow solid (1.170 g, 100%): mass specturm (ion spray): *m/z* = 232.0 (M+1).

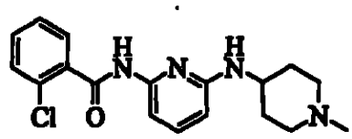
Using a method similar to Preparation 43, using the above benzamide (580 mg, 2.51 mmol, 493 mg) gives 493 mg (60%) of the title compound as a white solid. Using a salt formation method similar to that described in Example 53 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): m/z = 329.2 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.16 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (m, 4H), 1.53 (m, 2H). Di-hydrochloride salt: Anal calc'd for $C_{18}H_{21}FN_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 51.56; H, 6.01; N, 13.36. Found: C, 51.78; H, 5.65; N, 13.36.

Example 97. N-(6-(1-Methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-2-yl)-acetamide dihydrochloride salt



Using a method similar to Example 95 and THF as the reaction solvent (40 mL), using N-(6-amino-pyridin-2-yl)-acetamide (Preparation 44, 1.512 g, 10 mmol) gives 597 mg (24%) of the free base of the title compound. Using a salt formation method similar to that described in Example 53gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 249.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.60 (s, br, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.56 (m 2H). Di-hydrochloride salt: Anal calc'd for $C_{13}H_{20}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$: C, 47.93; H, 6.96; N, 17.20. Found: C, 47.94; H, 7.18; N, 16.77.

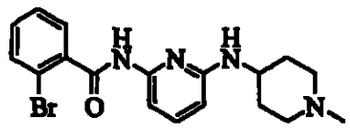
Example 98. 2-Chloro-N-(6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-2-yl)-benzamidedihydrochloride salt



Using a method similar to Example 95 with 1,2-dichloroethane/THF as solvent (1:1, 20 mL), using N-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-chloro-benzamide (Preparation 45, 500

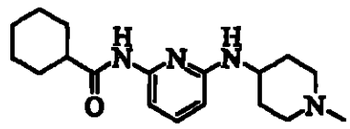
mg, 2.02 mmol) gives 285 mg (34%) of the free base of the title compound as a white solid. Using a salt formation method similar to that described in Example 53 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): $m/z = 345.1$ (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.21 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.19 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.51 (m, 2H). Di-hydrochloridesalt: Anal calc'd for $C_{18}H_{21}ClN_4O \cdot 2HCl$: C, 51.75; H, 5.55; N, 13.41. Found: C, 51.47; H, 5.38; N, 13.18.

Example 99. 2-Bromo-N-(6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-2-yl)-benzamidedihydrochloride salt



Using a method similar to Example 98, using N-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-bromo-benzamide (Preparation 46, 495 mg, 1.69 mmol) gives 195 mg (25%) of the free base of the title compound as a white solid. Using a salt formation method similar to that described in Example 53 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): $m/z = 389.1$ (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.09 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 6.19 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.54 (m, 2H). Di-hydrochloride salt: Anal calc'd for $C_{18}H_{21}BrN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 45.88; H, 5.13; N, 11.89. Found: C, 45.95; H, 5.10; N, 11.73.

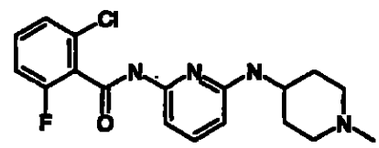
Example 100. Cyclohexanecarboxylic acid (6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-2-yl)-amide dihydrochloride salt



Using a method similar to Example 98, using cyclohexanecarboxylic acid (6-amino-pyridin-2-yl)-amide (Preparation 47, 510 mg, 2.33 mmol) gives 352 mg (39%) of the free base of the title compound. Using a salt formation method similar to that described in Example 53 gives the title compound: Free base: mass spectrum (ion spray): $m/z = 317.2$ (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.52 (s, br, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.13 (dd, 1H),

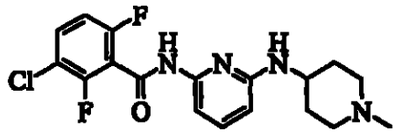
4.24 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 7H), 1.83 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.27 (m, 3H). Di-hydrochloride salt: Anal cald for $C_{18}H_{28}N_4O$·2HCl·0.5H_2O: C, 54.27; H, 7.84; N, 14.06. Found: C, 54.36; H, 7.83; N, 13.91.

Example 101. 2-Chloro-6-fluoro-N(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide, free base and dihydrochloride salt



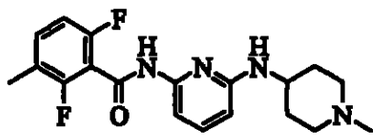
Under an inert atmosphere, stir a mixture of N-(6-aminopyridin-2-yl)-2-chloro-6-fluorobenzamide (Preparation 48, 810 mg, 3.0 mmol), 1-methyl-4-piperidone (339 mg, 0.37 mL, 3.0 mmol), anhydrous THF (50 mL), glacial acetic acid (0.52 mL, 9.2 mmol) at room temperature for 45 min. Add sodium triacetoxyborohydride (1 g, 4.6 mmol). Allow the reaction to go for 4 days. Transfer the reaction mixture into ethyl acetate (200 mL), then wash once with aqueous NaOH (2N, 30 mL). Separate the organic layer, dry over anhydrous sodium sulfate. Remove the solvent under reduced pressure. Clean the residue by chromatography (silica gel; 4%-6% (2M NH_3 in methanol)/CH_2Cl_2). Collect the free base product and convert to its dihydrochloride salt by treating it in CH_2Cl_2 with excess solution of 1.0M HCl in diethyl ether and adding more ether to cause its precipitation as a white solid (268 mg, 20% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 363.2 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{18}H_{20}ClFN_4O$·2HCl·H_2O: C, 47.64; H, 5.33; N, 12.35. Found: C, 47.69; H, 5.59; N, 11.85; ^{1}H NMR δ (methanol-d_4) 8.01(dd, 1H), 7.60(q, 1H), 7.44(d, 1H), 7.31(t, 1H), 6.91(d, 1H), 6.65(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

Example 102. 3-Chloro-2,6-difluoro-N-(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide and dihydrochloride salt



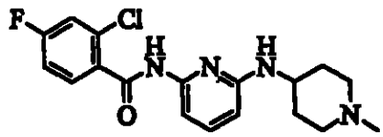
Using a method similar to Example 101, using N-(6-Aminopyridin-2-yl)-3-chloro-2,6-difluorobenzamide (Preparation 49, 764 mg, 2.7 mmol), 1-methyl-4-piperidone (305 mg, .3 mL, 2.7 mmol), anhydrous THF (50 mL), glacial acetic acid (0.46 mL, 8.1 mmol), sodium triacetoxyborohydride (848 mg, 4.0 mmol) gives the title compound (dihydrochloride salt: 335 mg, 27% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 381.0 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{19}H_{19}ClF_2N_4O{\cdot}2HCl{\cdot}H_2O$: C, 45.83; H, 4.91; N, 11.88. Found: C, 46.33; H, 5.02; N, 11.36; (LY 635146) ^{1}H NMR δ (methanol-d_4) 7.99(dd, 1H), 7.77(m, 1H), 7.23(t, 1H), 6.91(d, 1H), 6.69(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H).

Example 103. 2,6-Difluoro-3-methyl-N-(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide and dihydrochloride salt



Using a method similar to Example 101, using N-(6-Aminopyridin-2-yl)-2,6-difluoro-3-methylbenzamide (Preparation 50, 662 mg, 2.5 mmol), 1-methyl-4-piperidone (282 mg, .26 mL, 2.5 mmol), anhydrous THF (50 mL), glacial acetic acid (0.42 mL, 7.5 mmol),sodium triacetoxyborohydride (795 mg, 3.75 mmol) gives the title compound (dihydrochloride salt: (208 mg, 19% yield): mass spectrum (ion spray): *m/z* = 361.1 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{19}H_{22}F_2N_4O{\cdot}2HCl$: C, 52.66; H, 5.58; N, 12.93. Found: C, 52.70; H, 5.46; N, 12.75; ^{1}H NMR δ (methanol-d_4) 8.02(dd, 1H), 7.51(q, 1H), 7.09(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.63(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 2.31(s, 3H), 1.93(m, 2H)

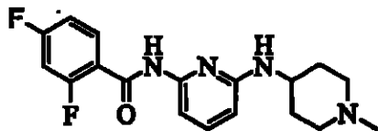
Example 104. 2-Chloro-4-fluoro-N-(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide and dihydrochloride salt



Under an inert atmosphere, stir a mixture of N-(6-aminopyridin-2-yl)-2-chloro-4-fluorobenzamide (Preparation 38, 433 mg, 1.63 mmol), 1-methyl-4-piperidone (369.5 mg,

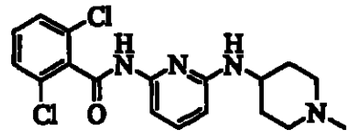
0.4 mL, 3.27 mmol), 1,2-dichloroethane (20 mL), powdered molecular sieves 4Å (1 g) for 15 min. Add glacial acetic acid (294 mg, 0.28 mL, 4.89 mmol). After 1 hr. add sodium triacetoxyborohydride (869 mg, 4.1 mmol). Allow the reaction to go overnight. transfer the reaction mixture into ethyl acetate (200 mL), then wash once with aqueous NaOH (2N, 30 mL). Separate the organic layer, dry over anhydrous sodium sulfate, pull off the solvent under reduced pressure. Clean the residue by chromatography (silica gel; 5%-6% (2M NH_3 in methanol)/CH_2Cl_2). Collect the free base product (226 mg, 38% yield). Convert the product to its dihydrochloride salt by treating it in CH_2Cl_2 with excess solution of 1.0M HCl in diethyl ether and adding more ether to cause its precipitation as a white solid: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 363.0 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{18}H_{20}ClFN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 48.61; H, 5.21; N, 12.60. Found: C, 48.43; H, 5.11; N, 12.28; (LY 635148) ^1H NMR δ (methanol-d_4) 8.00(dd, 1H), 7.77(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.29(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.65(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

Example 105. 2,4-Difluoro-N-(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide and dihydrochloride salt



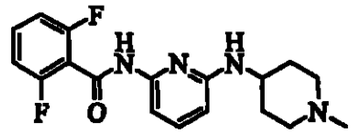
Using a method similar to Example 101, using N-(6-aminopyridin-2-yl)-2,4-difluorobenzamide (Preparation 51, 617 mg, 2.48 mmol), 1-methyl-4-piperidone (280 mg, 0.3 mL, 2.48 mmol), anhydrous THF (50 mL), glacial acetic acid (0.42 mL, 7.4 mmol), sodium triacetoxyborohydride (784 mg, 3.7 mmol) gives the title compound (dihydrochloride salt: 56.4 mg, 5% yield): mass spectrum (ion spray): m/z = 347.3 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 50.48, H, 5.41, N, 13.08. Found: C, 50.63, H, 5.43, N, 12.84; (LY 635150) ^1H NMR δ (methanol-d_4) 7.95(m, 2H), 7.20(m, 2H), 6.86(d, 1H), 6.73(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

Example 106. 2,6-Dichloro-N-(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide and its dihydrochloride salt



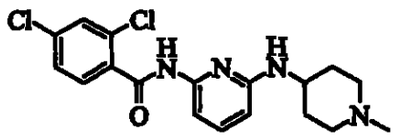
Using a method similar to Example 104 using N-(6-aminopyridin-2-yl)-2,6-dichlorobenzamide (Preparation 52, 569 mg, 2.0 mmol), 1-methyl-4-piperidone 450 mg, 0.5 mL, 4.0 mmol), 1,2-dichloroethane (15 mL), powdered molecular sieves 4Å (1 g), glacial acetic acid (360 mg, 0.34 mL, 6.0 mmol), sodium triacetoxyborohydride (1.06 g, 5.0 mmol) gives the title compound (491 mg, 66% yield): dihydrochloride salt: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 379.2 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl$: C, 47.81; H, 4.90; N, 12.39. Found: C, 47.59; H, 5.21; N, 12.00; (LY 641053) ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.79(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.47(t, 1H), 7.34(m, 3H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H)

Example 107. 2,6-Difluoro-N-(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide Free base and dihydrochloride salt



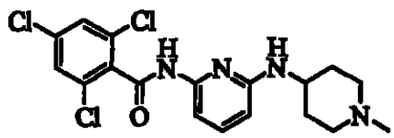
Using a method similar to Example 104 using N-(6-aminopyridin-2-yl)-2,6-difluorobenzamide (Preparation 53, 536 mg, 2.2 mmol), 1-methyl-4-piperidone (486 mg, .53 mL, 4.3mmol), 1,2-dichloroethane (15 mL), powdered molecular sieves 4Å (1 g), glacial acetic acid (396 mg, 0.38 mL, 6.6 mmol), sodium triacetoxyborohydride (1.16 g, 5.5 mmol) gives the title compound (596 mg, 78% yield): dihydrochloride salt: mass spectrum (ion spray): *m/z* = 347.2 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 50.48, H, 5.41, N, 13.08. Found: C, 50.76, H, 5.77, N, 12.70; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.94(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.41(m, 2H), 6.97(t, 2H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H)

Example 108. 2,4-Dichloro-N-(6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-2-yl)-benzamide Free base and dihydrochloride salt



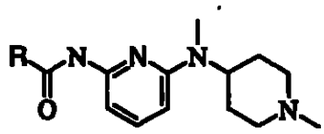
Using a method similar to Example 104 using N-(6-aminopyridin-2-yl)-2,4-dichlorobenzamide (Preparation 54, 621 mg, 2.24 mmol), 1-methyl-4-piperidone (510 mg, 0.55 mL, 4.48mmol), 1,2-dichloroethane (15 mL), powdered molecular sieves 4Å (1 g), glacial acetic acid (403.5 mg, 0.38 mL, 6.72 mmol), sodium triacetoxyborohydride (1.2 g, 5.6 mmol) gives the title compound (397 mg, 46% yield): dihydrochloride salt: mass spectrum (ion spray): m/z = 379.0 (M+1); Anal. calc'd. for $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$: C, 47.06; H, 5.00; N, 12.20. Found: C, 47.49; H, 5.31; N, 11.72; ^{1}H NMR δ (methanol-d_4) 8.01(dd, 1H), 7.69(m, 2H), 7.53(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.67(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H).

Example 109. 2,4,6-Trichloro-N(6-(1-methylpiperidin-4-ylamino)pyridin-2-yl)benzamide Free base and HCl salt

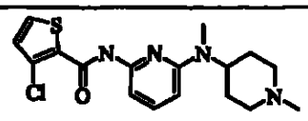
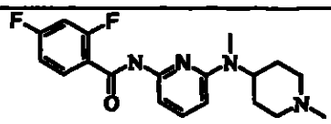
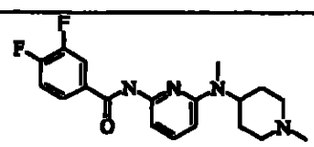
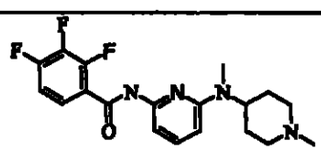
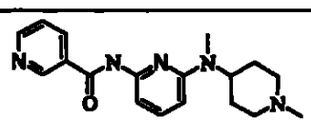
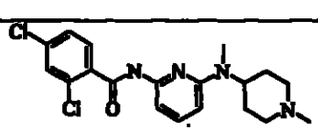


Using a method similar to Example 104 using N-(6-amino-pyridin-2-yl)-2,4,6-trichloro-benzamide (Preparation 55, 375 mg, 1.18 mmol), 1-methyl-4-piperidone (270 mg, 0.29 mL, 2.37 mmol), 1,2-dichloroethane (15 mL), powdered molecular sieves 4Å (1 g), glacial acetic acid (0.21 g, 0.20 mL, 3.54 mmol), sodium triacetoxyborohydride (625 mg, 2.95 mmol) gives the title compound (187 mg, 45% yield): dihydrochloride salt: mass spectrum (ion spray): m/z = 412.0 (M+1), ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.78(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.36(s, 2H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H).

Examples 110-115



For Examples 110-115, heat N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-pyridine-2,6-diamine(Preparation 34, 200 μL of 0.5M solution in dioxane) and the appropriate R-acid chloride (0.10 mmol) to 90°C for 2 hr. The reaction mixture is diluted with 10% acetic acid/methanol (0.5 mL). The resulting solution is directly applied to a 2 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, the column is eluted with 1M ammonia-methanol and the eluant is concentrated and further purified by high-throughput mass guided chromatography. The compounds are characterized by chromatography using a Metachem™ C18 column (monochrom 3 micron, 2.5 x 25 cm) using a 10-90% solvent B gradient in 4.5 min., where solvent A is 0.1% trifluoroacetic acid in water and solvent B is 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile. The procedure is repeated in parallel for Examples 110-115.

Ex.	Structure	Name	Data
110		3-Chloro-N-(6-(N'-methyl-N'-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)thiopheneamide	LCMS Rf 1.47 Min. at 254 nm, m/e 365 (M+1).
111		2,4-Difluoro-N-(6-(N'-methyl-N'-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)benzamide	LCMS Rf 1.36 min. at 254 nm, m/e 361 (M+1).
112		3,4-Difluoro-N-(6-(N'-methyl-N'-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)benzamide	LCMS Rf 1.46 min. at 254 nm, m/e 361(M+1).
113		2,3,4-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rf 1.46 min. at 254 nm, m/e 379 (M+1).
114		N-(6-(N'-methyl-N'-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)nicotinamide	LCMS Rf 1.05 min. at 254 nm, m/e 326 (M+1).
115		2,4-Dichloro-N-(3-fluoro-5-(N'-methyl-N'-(1-methyl-piperidin-4-yl)amino)phenyl)benzamide	LCMS Rf 1.54 min. at 254 nm, m/e 393 (M+1).

The compounds of this invention are useful for increasing activation of the 5-HT_{1F} receptor. An increase in the activation of the 5-HT_{1F} is useful for treating a variety of disorders which have been linked to decreased neurotransmission of serotonin in mammals, e.g., migraine headaches. See U.S. Patent No. 5,708,008 demonstrating the nexus between activation of the 5-HT_{1F} receptor and migraine. 5-HT_{1F} receptor binding affinity is determined to demonstrate the use of the compounds of the present invention in the treatment of migraine. The ability of the compounds of this invention to bind to the 5-HT_{1F} receptor subtype is measured essentially as described in N. Adham, et *al.*, *Proceedings of the National* 15 *Academy of Sciences (USA)*, 90:408-412, 1993.

Membrane Preparation:

Prepare membranes from transfected Ltk- cells (transfected with the human 5-HT_F receptor sequence) that have grown to 100% confluency. Wash the cells twice with phosphate-buffered saline, scrape them from the culture dishes into 5 mL of ice-cold phosphate-buffered saline, and centrifuge at 200 x g for 5 min. at 4°C. Resuspend the pellet in 2.5 mL of ice-cold Tris buffer (20 mM Tris HCl, pH 7.4 at 23°C, 5 mM EDTA) and homogenize with a Wheaton tissue grinder. Centrifuge the lysate at 200 x g for 5 min. at 4°C to pellet large fragments which are discarded. Collect the supernatant and centrifuge at 40,000 x g for 20 min. at 4°C. Wash the resulting pellet once in ice-cold Tris wash buffer and resuspend in a final buffer containing 50 mM Tris HCl and 0.5 mM EDTA, pH 7.4 at 23°C. Maintain the membrane preparations on ice and utilize them for the radioligand binding assays within two hr. of preparation. Determine protein concentrations by the method of Bradford. *Anal. Biochem.*, 72:248-254, 1976.

Radioligand Binding:

[^{3}H] 5-HT binding is performed using slight modifications of the 5-HT_{1D} assay conditions reported by Herrick-Davis and Titeler *(J. Neurochem.*, 50:1624-1631, 1988) with the omission of masking ligands. Conduct radioligand binding studies at 37°C in a total volume of 250 µL of buffer (50 mM Tris, 10 mM $MgCl_2$, 0.2 mM EDTA, 10 µM pargyline, 0.1% ascorbate, pH 7.4 at 37°C) in 96 well microtiter plates. Perform saturation studies using [^{3}H] 5-HT at 12 different concentrations ranging from 0.5 nM to 100 nM. Perform displacement studies using 4.5-5.5 nM [^{3}H] 5-HT. Use 6-12 concentrations of compound to obtain binding profiles of drugs in competition experiments. Incubations are for 30 minutes for both saturation and displacement studies based upon initial investigations which determined equilibrium binding conditions. Define nonspecific binding in the presence of 10 µM 5-HT. Initiate binding by the addition of 50 µL membrane homogenate (10-20 µg). Terminate the reaction by rapid filtration through presoaked (0.5% poylethyleneimine) filters using 48R Brandel Cell Harvester (Gaithersburg, MD). Wash the filters for 5 seconds with ice cold buffer (50 mM Tris HCl, pH=7.4 at 4°C), dry the filters, and place them individually into vials containing 2.5 mL Readi-Safe (Beckman, Fullerton, CA) and radioactivity was measured using a Beckman LS 5000TA liquid scintillation counter. The efficiency of counting of [^{3}H] 5-HT averages between 45-50%. Analyze the binding data by computer-assisted

nonlinear regression analysis (Accufit and Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, OH). Convert the IC_{50} values to K_i values using the Cheng-Prusoff equation. *Biochem. Pharmacol.*, 22:3099-3108 (1973). Perform experiments in triplicate. Representative compounds of the present invention were assayed essentially as described above and were found to have high affinity for the 5-HT_{1F} receptor, as for example K_i's of less than or equal to about 600 nM. Preferred compounds of the present invention have K_i's of less than or equal to about 300 nM. Yet more preferred compounds are those having a K_i of less than or equal to about 200 nM. Particularly prefeired compounds are those having a K_i of less than or equal to about 50 nM. Exemplified compounds have K_i's of less than or equal to about 200 nM.

Measurement of cAMP formation

As was reported by R.L. Weinshank, et *al.*, W093/14201, the 5-HT_{1F} receptor is functionally coupled to a G-protein as measured by the ability of serotonin and serotonergic drugs to inhibit forskolin stimulated cAMP production in NIH3T3 cells transfected with the 5-HT_{1F} receptor. Adenylate cyclase activity is determined using standard techniques. A maximal effect is achieved by serotonin. An E_{max} is determined by dividing the inhibition of a test compound by the maximal effect and determining a percent inhibition. N. Adham, et *al.*, *supra*,; R.L. Weinshank, et *al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 89:3630-3634, 1992; and the references cited therein.

Incubate human 5-HT_{1F} receptor transfected NIH3T3 cells (estimated B_{max} from one point competition studies = 488 fmol/mg of protein) in DMEM, 5 mM theophylline, 10 mM HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) and 10 μM pargyline for 20 minutes at 37°C, 5% CO_2. Use a range of 6 final concentrations of test compound in parallel incubations to obtain drug dose-effect curves. Obtain a dose-response curve for 5-HT measured in parallel, using a fixed dose of methiothepin (0.32 μM), for use in demonstrating competitive antagonism. Add the test compound or 5-HT to the cells, and follow immediately with the addition of forskolin (10 μM) to initiate stimulated cAMP production. Incubate the cells for 10 minutes at 37°C, 5% CO_2. Aspirate the medium and quench the reaction with 100 mM HCl. Cool the plates at 4°C for 15 min., centrifuge to pellet cellular debris (5 min., 500 x g), aliquot the supernatant into vials and store at -20°C until assessment of cAMP formation by radioimmunoassay

(cAMP radioimmunoassay kit; Advanced Magnetics, Cambridge, MA). Quantify radioactivity using a Packard COBRA Auto Gamma counter, equipped with data reduction software. Representative compounds of the present invention were assayed essentially as described above and found to be agonists of the 5-HT_{1F} receptor.

Protein extravasation assay

The inhibition of neuronal protein extravasation is a functional assay for the neuronal mechanism of migraine. A compound's ability to inhibit neuronal protein extravasation can be tested as described in the following assay.

Anesthetize Harlan Sprague-Dawley rats (225-325 g) or guinea pigs from Charles River Laboratories (225-325 g) with sodium pentobarbital (intraperitoneal injection, 65 mg/kg or 45 mg/kg, respectively). For each animal, place the animal in a stereotaxic frame (David Kopf Instruments) with the incisor bar set at -3.5 mm for rats or -4.0 mm for guinea pigs. Make a midline sagital scalp incision, and drill two pairs of bilateral holes through the skull (6 mm posterially, 2.0 and 4.0 mm laterally on both sides of the mid-line in rats; 4 mm posteriorly and 3.2 and 5.2 mm laterally on both sides of the mid-line in guinea pigs, all coordinates referenced to bregma.). Lower pairs of stainless steel stimulating electrodes, insulated except at the ends (Rhodes Medical Systems, Inc.), through the holes in both hemispheres, one electrode to a hole, to a depth of 9 mm (rats) or 10.5 mm (guinea pigs) from dura.

Expose the femoral vein and inject a dose of the test compound or saline negative control intravenously (1 mL/kg). Approximately 7 min. later, inject a 50 mg/kg dose of Evans Blue intravenously. The Evans Blue is a fluorescent dye which complexes with proteins in the blood and functions as a marker for protein extravasation. Exactly 10 min. post-injection of the test compound, stimulate the left trigeminal ganglion for 3 min. at a current intensity of 1.0 mA (5 Hz, 4 msec duration) with a Model 273 potentiostat/ galvanostat (EG&G Princeton Applied Research).

Fifteen minutes following stimulation, kill the animal by exsanguination with 20 mL of saline. Remove the top of the skull to facilitate the collection of dural membrane samples. Remove the membrane samples from both hemispheres, rinse with water, spread flat on microscope slides, dry the tissue on a microscope slide warmer, and apply a coverslip with a 70% glycerol/water solution.

Quantify the amount of Evans Blue dye in each sample using a fluorescence microscope (Zeiss) equipped with a grating monochronomator, a spectrophotometer, a computer-driven motorized stage, and an interface to a personal computer. For each dural membrane sample, measure fluorescence at 25 points (500 μm steps covering a 2.5 x 2.5 mm square area) using an excitation wavelength of approximately 535 nm and measuring the emission intensity at a wavelength of 600 nm. Determined the mean and standard deviation of these measurements.

The extravasation induced by the electrical stimulation of the trigeminal ganglion is an ipsilateral effect (i.e. occurs only on the side of the dura in which the trigeminal ganglion was stimulated). This allows the stimulated dura to be used as the test tissue and the unstimulated half of the dura to be used as a control. The ratio of the amount of extravasation in the dura from the stimulated side compared to the unstimulated side is calculated. Saline controls yield a ratio of approximately 2.0 in rats and 1.8 in guinea pigs. In contrast, a compound which effectively prevents the extravasation in the dura from the stimulated side will have a ratio of approximately 1.0. Using a range of compound doses and multiple animals at each dosage level, generate a dose-response curve for the test compound and approximate the dose that inhibites the extravasation by 50% (ID_{50}). Representative compounds of the present invention were assayed essentially as described above. The compounds were found to significantly inhibit neuronal protein extravasation and are thus efficatious in the neurogenic plasma protein extravasation model for migraine.

Rabbit Saphenous Vein Contraction

Sacrifice male New Zealand White rabbits (3-6 lbs) (Hazleton, Kalamazoo, MI) by a lethal dose of sodium pentobarbital (325 mg) injected into the ear vein. Dissect saphenous vein tissue free of connective tissue, cannulate *in situ* with polyethylene tubing (PE50, outside diameter = 0.97 mm) and place in petri dishes containing modified Kreb's solution (118.2 mMol NaCl, 4.6 mMol KCl, 1.6 mMol $CaCl_2 \cdot H_2O$, 1.2 mMol KH_2PO_4, 1.2 mMol $MgSO_4$, 10.0 mMol dextrose and 24.8 mMol $NaHCO_3$). Bend the tips of two 30-gauge stainless steel hypodermic needles into an L-shape and slip them into the lumen of the polyethylene tubing. Gently push vein tissue from the cannula onto the needles. Separate the needles and attach the lower needle with thread to a stationary glass rod and the upper needle with thread to a force transducer (Statham UC-3).

Mount the tissues in organ baths containing 10 mL of modified Krebs' solution. Maintain tissue bath solutions at 37°C and aerate with 95% O_2 and 5% CO_2. Apply an initial optimum resting force of 4 grams to the vein tissue. Record isometric contractions as changes in grams of force on a Beckman Dynograph with Statham UC-3 transducers and microscale accessory attachments. Allow tissues to equilibrate 1 to 2 hr. before exposure to test compound. Add 67 mM KCl to the bath and record the maximal contraction. Flush the bath, allow the tissue to re-equilibrate under a 4 gram force, add test compound and record the force of contraction. Add additional compound to achieve the next concentration in a range of compound concentrations to generate cumulative agonist concentration-response curves for each test compound. Tissues can be used to generate up to two agonist concentration-response curves. Calculate the mean EC_{50} and the maximal compound response, which maximum is expressed as a percentage of the maximal contraction for the tissue in response to the 67 mM KCl administered initially to each tissue.

Two important parameters can be measured with this vasoconstriction assay, saphenous vein contraction (EC_{50}) and maximal contraction as a percentage of the maximal KCl response ($\%_{max}$ KCl). The saphenous vein contraction (EC_{50}) is a measure of the dose required to contract tissue to 50% of the maximal response that the specific compound is capable of mediating. The maximal response that the saphenous vein is capable of exhibiting is measured after administration of a high concentration (67 mM) of KCl. The $\%_{max}$ KCl contraction is the ratio of the maximal response that the specific compound is capable of mediating divided by the maximal response that the tissue can produce upon stimulation with KCl. For purposes of this application, a compound may be considered to not have significant vasoconstrictive activity if it produces a maximal contraction of less than or equal to 5% of the contraction produced by the 67 mM KCl positive control at a compound concentration of up to 100 μM, when assayed essentially as described above.

Representative compounds of the present invention were tested for vasoconstrictive activity in the rabbit saphenous vein assay essentially as described above and were found to not be significantly vasoconstrictive. All compounds of the present invention that were tested had a $\%_{max}$ KCl less than or equal to 10%. This contrasts greatly with prior art compounds for the treatment of migraine targeting the neural vasoconstrictive model for migraine treatment, which compounds were selected on the

basis of strong vasoconstrictive activity, as for example, sumatriptan, which has an EC_{50} of 0.66 mM and a $\%_{max}$ KCl of 64.20 when tested essentially as described above.

Selectivity for the 5-HT_{1F} receptor

Compounds of the prevent invention are relatively selective for the 5-HT_{1F} receptor, particularly in comparison to other 5-HT receptor subtypes, specifically other receptors in the 5-HT_1 subclass, as for example, but without limitation, the 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, and 5-HT_{1E} receptor subtypes. Affinity for these other receptor subtypes can readily be determined by slight modification of the above described radioligand receptor binding assays using cells transfected with the desired receptor subtype in place of cells transfected with the 5-HT_{1F} receptor subtype. The binding affinities of representative compounds of the present invention were determined by such assays and were found to be selective for the 5-HT_{1F} receptor; that is the affinity of the compounds for the 5-HT_{1F} receptor was on the whole, higher than for other receptor subtypes, particular for the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes.

Specificity Index

The specificity of compounds of the present invention for 5-HT_{1F} mediated inhibition of neuronal protein extravasation versus vasoconstrictive activity can be expressed with a Specificity Index, which is the ratio of vasoconstriction to efficacy in inhibiting neuronal protein extravasation:

$$\text{Specificity Index} = \frac{\text{Corrected Vasoconstriction } EC_{50}\text{ (M)}}{\text{Extravasation } ID_{50}\text{ (mMol/kg)}}$$

The Corrected Vasoconstriction takes into consideration the maximal contraction relative to KCl for each individual compound, and is defined as the vasoconstriction EC_{50} value divided by the $\%_{max}$ KCl.

For example, sumatriptan has a corrected vasoconstriction EC_{50} of 1.03×10^{-8} M (0.66 mM EC_{50} + 64.20 $\%_{max}$ KCl) and an extravasation inhibition ID_{50} of 2.6x10-8 mMol/Kg, giving a Specificity Index of 0.40.

Thus the procedure for determining the Specificity Index of any given compound is as follows:

1. Measure the affinity of the compound for the 5-HT_{1F} receptor using the radioligand binding method described above;

2. Once affinity for the 5-HT_{1F} receptor is established, determine whether the compound is an agonist, partial agonist or antagonist of the 5-HT_{1F} receptor by its response in the above described cAMP assay;

3. If the compound is shown to be an agonist or partial agonist with an E_{max} of at least about 50%, measure efficacy of the compound in inhibition of protein extravasation and saphenous vein contraction using the above described assays; and

4. Calculate the Specificity Index as shown above.

While compounds with a Specificity Index greater than 1 are useful for the methods and uses of the present invention, larger values for the Specificity Index are preferred. A larger Specificity Index indicates greater specificity for efficacy in inhibition of neuronal protein extravasation over vasoconstriction. Thus, preferred compounds have a Specificity Index of greater than or equal to 10 (at least 10), preferably greater than or equal to 100 (at least 100). More preferred compounds have a Specificity Index of greater than or equal to 1000 (at least 1000), and yet more preferred compounds have Specificity Indexes greater than or equal to 5000 (at least 5000).

Pharmaceutical Compositions

The type of pharmaceutical composition used for the administration of the compounds employed in the methods of the present invention may be dictated by the particular compounds selected, the type of pharmacokinetic profile desired from the route of administration, and the state of the patient.

Pharmaceutical compositions amenable to oral, sublingual, nasal or injectable administration are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art and comprise at least one active compound. See, *e.g.*, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16th ed. 1980)

In general, a pharmaceutical composition of the present invention includes an active ingredient (a compound of formula I) and is usually mixed with an excipient, diluted by an excipient or enclosed within such a carrier which can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the excipient serves as a diluent, it can be a solid, semi-solid, or liquid material, which acts as a vehicle, carrier or medium for the active ingredient. Thus, the pharmaceutical compositions can be in the form of tablets,

pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), ointments containing for example up to 10% by weight of the active compound, soft and hard gelatin capsules, gels, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

In preparing a pharmaceutical composition, it may be necessary to mill the active compound to provide the appropriate particle size prior to combining with the other ingredients. If the active compound is substantially insoluble, it ordinarily is milled to a particle size of less than 200 mesh. If the active compound is substantially water soluble, the particle size is normally adjusted by milling to provide a substantially uniform distribution in the pharmaceutical composition, *e.g.*, about 40 mesh. In one embodiment of the present invention, the particle size range is between about 0.1 μm to about 100 μm.

Some examples of suitable excipients include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water, syrup, and methyl cellulose. The pharmaceutical compositions can additionally include: lubricating agents such as talc, magnesium stearate, and mineral oil; wetting agents; emulsifying and suspending agents; preserving agents such as methyl- and propylhydroxybenzoates; sweetening agents; and flavoring agents. The compounds of the invention can be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures known in the art.

While it is possible to administer a compound employed in the methods of this invention directly without any formulation, the compounds are usually administered in the form of pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable excipient and at least one active ingredient. These formulations can be administered by a variety of routes including oral, buccal, rectal, intranasal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and intranasal. Many of the compounds employed in the methods of this invention are effective as both injectable and oral compositions.

In order to administer transdermally, a transdermal delivery device ("patch") is needed. Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of a compound of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. See, *e.g.*, U.S. Patent No. 5,023,252. Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

Frequently, it will be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the brain, either directly or indirectly. Direct techniques usually involve placement of a drug delivery catheter into the host's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of biological factors to specific anatomical regions of the body, is described in U.S. Patent 5,011,472, which is herein incorporated by reference. The delivery of hydrophilic drugs may be enhanced by intra-arterial infusion of hypertonic solutions, which can transiently open the blood-brain barrier.

In one preferred embodiment of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising at lest one compound as described above in a pharmaceutical composition adapted for buccal and/or sublingual, or nasal administration. This embodiment provides administration of the active compound in a manner that avoids gastric complications, such as first pass metabolism by the gastric system and/or through the liver. This administration route may also reduce adsorption times, providing more rapid onset of therapeutic benefit. The compounds of the present invention may provide particularly favorable solubility profiles to facilitate sublingual/buccal pharmaceutical compositions. Such pharmaceutical compositions typically require relatively high concentrations of active ingredients to deliver sufficient amounts of active ingredients to the limited surface area of the sublingual/buccal mucosa for the relatively short durations the pharmaceutical composition is in contact with the surface area, to allow the absorption of the active ingredient. Thus, the very high activity of the compounds of the present invention facilitate their suitability for sublingual/buccal pharmaceutical compositions.

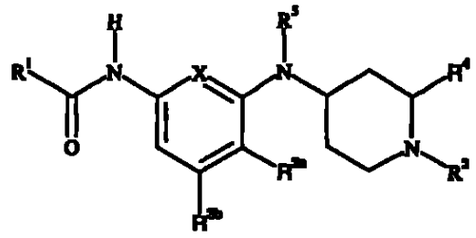
A compound of formula I is preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 0.001 to about 100 mg, more usually about 1.0 to about 30 mg, of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient as described above.

The compounds of the present invention are generally effective over a wide dosage range. For examples, dosages per day normally fall within the range of about 0.0001 to about 30 mg/kg of body weight. In the treatment of adult humans, the range of about 0.1 to about 15 mg/kg/day, in single or divided dose, is especially preferred.

However, it will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms, and therefore the above dosage ranges are not intended to limit the scope of the invention in any way. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several smaller doses for administration throughout the day.

WE CLAIM:

1. A compound of formula I:



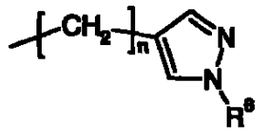
I;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, where;

X is $-C(R^{3c})=$ or $-N=$;

R^1 is C_2-C_6 alkyl, substituted C_2-C_6 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, substituted C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle;

R^2 is hydrogen, C_1-C_3 *n*-alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl, or a group of formula II



II

provided that when R^1 is C_2-C_6 alkyl or substituted C_2-C_6 alkyl, R^2 is hydrogen or methyl;

R^{3a}, R^{3b}, and, when X is $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, are each independently hydrogen, fluoro, or methyl, provided that no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen;

R^4 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, or C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl, provided that when R^{3a} is other than hydrogen, R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; and

n is an integer from 1 to 6 inclusively.

2. The compound according to Claim 1 wherein R^4 is hydrogen.

3. The compound according to either Claim 1 or Claim 2 wherein R^{3a}, R^{3b}, and when X is $-C(R^{3c})=$, R^{3c} are each independently hydrogen or fluoro, provided no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen.

4. The compound according to any one of Claims 1 – 3 wherein R^5 is hydrogen or methyl.

5. The compound according to any one of Claims 1 – 4 wherein R^2 is hydrogen or methyl.

6. The compound according to any one of Claims 1 – 5 wherein R^1 is phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle.

7. The compound according to any one of Claims 1 – 5 wherein R^1 is phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle, wherein heterocycle is selected from the group consisting of furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyridinyl, N-methylpyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, N-acetylthiazolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoquinolinyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, and indolyl; and

wherein substituted phenyl and substituted heterocycle are taken to mean the ring moiety is:

i. substituted with one to three halo substituents; or

ii. substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, cyano, and nitro, wherein each alkyl, alkoxy and alkylthio substituent can be further substituted independently with C_1-C_2 alkoxy or with one to five halo groups each independently selected from fluoro and chloro; or

iii. substituted with one substituent selected from the group consisting of phenyloxy, benzyloxy, phenylthio, benzylthio, and pyrimidinyloxy, wherein the phenyloxy, benzyloxy, phenylthio, benzylthio, or pyrimidinyloxy moiety can be further substituted with one to two substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_2

alkyl, and C_1-C_2 alkoxy, wherein each alkyl and alkoxy group can be further substituted with 1 to 3 fluoro groups; or

iv. substituted with one substituent selected from the group consisting of C_1-C_4 acyl and C_1-C_4 alkoxycarbonyl, and optionally further substituted with one substituent selected from the group consisting of halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, and C_1-C_4 alkylthio, wherein each alkyl, alkoxy, and alkylthio group can be further substituted with 1 to 3 fluoro groups.

8. The compound according to Claim 7 wherein R^1 is phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle, wherein heterocycle is selected from the group consisting of furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyridinyl, N-methylpyrrolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzodioxolyl, and thiazolidinyl; and

wherein substituted is taken to mean the ring moiety is:

i. substituted with one to three halo substituents; or

ii. substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, cyano, and nitro, wherein each alkyl, alkoxy and alkylthio substituent can be further substituted independently with one to five fluoro groups.

9. The compound according to Claim 7 wherein R^1 is phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle, wherein heterocycle is selected from the group consisting of pyridinyl, thiophenyl, and furanyl and

wherein substituted phenyl is taken to mean the ring moiety is:

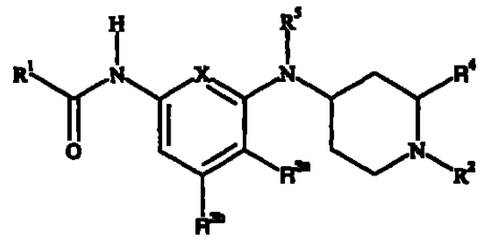
i. substituted with one to three halo substituents; or

ii. substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of halo, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and cyano; and

wherein substituted heterocycle is taken to mean the ring moiety is mono-substituted with halo.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 - 9 and a pharmaceutical carrier, diluent, or excipient.

11. A method for activating 5-HT_{1F} receptors in a mammal comprising administering to a mammal in need of such activation an effective amount of a compound of formula I:



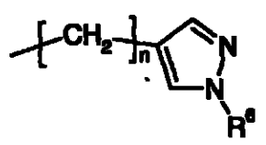
I;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, where;

X is $-C(R^{3c})=$ or $-N=$;

R^1 is C_2-C_6 alkyl, substituted C_2-C_6 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, substituted C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle;

R^2 is hydrogen, C_1-C_3 *n*-alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl, or a group of formula II



II

provided that when R^1 is C_2-C_6 alkyl or substituted C_2-C_6 alkyl, R^2 is hydrogen or methyl;

R^{3a}, R^{3b}, and, when X is $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, are each independently hydrogen, fluoro, or methyl, provided that no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen;

R^4 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

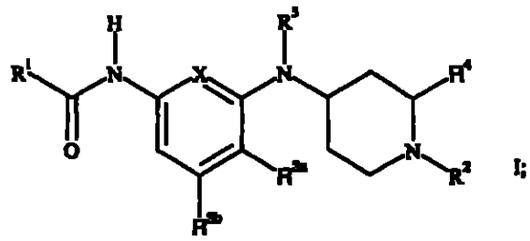
R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, or C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl, provided that when R^{3a} is other than hydrogen, R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; and

n is an integer from 1 to 6 inclusively.

12. The method according to Claim 11 wherein the mammal is a human.

13. A method for inhibiting neuronal protein extravasation in a mammal comprising administering to a mammal in need of such inhibition an effective amount of a compound of formula I:



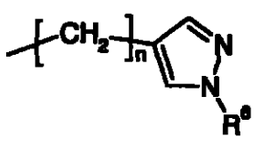
I;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, where;

X is $-C(R^{3c})=$ or $-N=$;

R^1 is C_2-C_6 alkyl, substituted C_2-C_6 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, substituted C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle;

R^2 is hydrogen, C_1-C_3 *n*-alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl, or a group of formula II



II

provided that when R^1 is C_2-C_6 alkyl or substituted C_2-C_6 alkyl, R^2 is hydrogen or methyl;

R^{3a}, R^{3b}, and, when X is $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, are each independently hydrogen, fluoro, or methyl, provided that no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen;

R^4 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

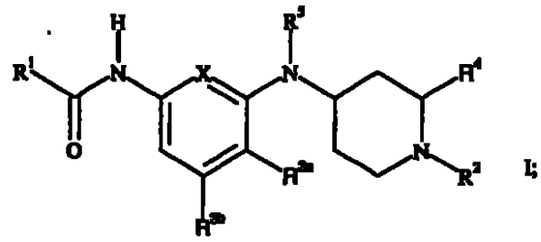
R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, or C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl, provided that when R^{3a} is other than hydrogen, R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; and

n is an integer from 1 to 6 inclusively.

14. The method according to Claim 13 wherein the mammal is a human.

15. A method for the treatment or prevention of migraine in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an effective amount of a compound of formula I:



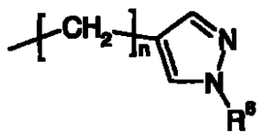
I;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, where;

X is $-C(R^{3c})=$ or $-N=$;

R^1 is C_2-C_6 alkyl, substituted C_2-C_6 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, substituted C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, or substituted heterocycle;

R^2 is hydrogen, C_1-C_3 *n*-alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl-C_1-C_3 alkyl, or a group of formula II



II

provided that when R^1 is C_2-C_6 alkyl or substituted C_2-C_6 alkyl, R^2 is hydrogen or methyl;

R^{3a}, R^{3b}, and, when X is $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, are each independently hydrogen, fluoro, or methyl, provided that no more than one of R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} may be other than hydrogen;

R^4 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, or C_3-C_6 cycloalkylcarbonyl, provided that when R^{3a} is other than hydrogen, R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; and

n is an integer from 1 to 6 inclusively.

16 The method according to Claim 15 wherein the mammal is a human.

17. A compound according to any one of Claims 1 - 9 for use as a pharmaceutical.

18. A compound according to any one of Claims 1 - 9 for use in activating 5-HT_{1F} receptors in a mammal.

19. A compound according to any one of Claims 1 - 9 for use in inhibiting neuronal protein extravasation in a mammal.

20. A compound according to any one of Claims 1 - 9 for use in the treatment or prevention of migraine in a mammal.

21. A compound according to any one of Claims 18-20 wherein the mammal is a human.

22. The use of a compound according to any one of Claims 1 - 9 in the manufacture of a medicament for the activation of 5-HT_{1F} receptors in a mammal.

23. The use of a compound according to any one of Claims 1 - 9 in the manufacture of a medicament for the inhibition of neuronal protein extravasation in a mammal.

24. The use of a compound according to any one of Claims 1 - 9 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of migraine in a mammal.

25. The use of a compound according to any one of Claims 1 - 9 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder associated with dysfunction of the 5-HT_{1F} receptors in a mammal.

26. The use according to Claim 25 wherein the 5-HT_{1F} receptor associated disorder is neuronal protein extravasation.

27. The use according to Claim 25 wherein the 5-HT_{1F} receptor associated disorder is migraine.

28. The use according to any one of Claims 22–27 wherein the mammal is a human.

29. A pharmaceutical composition adapted for the treatment or prevention of migraine comprising a compound according to any one of Claims 1 - 9 in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents therefor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/025607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/58 C07D401/14 C07D401/12 C07D401/06 A61K31/444 A61K31/4436 A61K31/4439 A61K31/4409

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/094380 A (YING BAI-PING ; BENESH DANA RAE (US); LILLY CO ELI (US); XU YAO-CHANG) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	1-29
P,A	WO 03/084949 A (MANCUSO VINCENT ; VICTOR FRANTZ (US); YING BAI-PING (US); LIANG SIDNEY) 16 October 2003 (2003-10-16) the whole document	1-29
A	WO 00/47559 A (NAPORA FREDDY ANDRE ; MANCUSO VINCENT (BE); KRUSHINSKI JOSEPH HERMAN J) 17 August 2000 (2000-08-17) cited in the application the whole document	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 February 2005	21/02/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Von Daacke, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/025607

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 11-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/025607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004094380 A	04-11-2004	WO 2004094380 A1	04-11-2004
WO 03084949 A	16-10-2003	AU 2003224719 A1	20-10-2003
		BR 0308495 A	01-02-2005
		CA 2478229 A1	16-10-2003
		EP 1492786 A1	05-01-2005
		HR 20040883 A2	31-12-2004
		WO 03084949 A1	16-10-2003
WO 0047559 A	17-08-2000	AU 770098 B2	12-02-2004
		AU 3694500 A	29-08-2000
		BR 0008112 A	13-11-2001
		CA 2360164 A1	17-08-2000
		CN 1340045 T	13-03-2002
		EP 1153013 A2	14-11-2001
		JP 2002536434 T	29-10-2002
		WO 0047559 A2	17-08-2000
		US 6777428 B1	17-08-2004

139

2-CARBONILAMINO-6-PIPERIDINAMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS Y 1-CARBONILAMINO-3-PIPERIDINAMINOBENZENOS SUSTITUIDOS COMO 5-HT_{1F} AGONISTAS

CAMPÒ TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

Hasta recientemente, las teorías con relación a la patofisiología de la migraña han sido dominadas desde 1938 por el trabajo de Graham y Wolff. Arch. Neurol. Psychiatry, 39:737-63, 1938. Proponen que la causa de los dolores de cabeza de migraña era la vasodilatación de los recipientes extracraneales. Esta impresión fue apoyada por el conocimiento de que los alcaloides de ergotina y sumatriptan, un agonista hidrofílico 5-HT_1 que no cruza la barrera sanguínea del cerebro, inducen la contracción del músculo liso vascular cefálico y son efectivos en el tratamiento de migraña. Humphrey, et al., Ann. NY Acad. Sci., 600:587-600, 1990. Trabajo reciente por Moskowitz ha mostrado, sin embargo, que la ocurrencia de dolores de cabeza de migraña es independiente de los cambios en el diámetro de los vasos. Cephalalgia, 12:5-7, 1992.

Moskowitz ha propuesto que los gatillos actualmente desconocidos para el dolor estimulan los ganglios trigémina les que inervan la vasculación dentro del tejido cefálico, dando lugar a la liberación de neuropéptidos vasoactivos de los axiones en la vasculación. Estos neuropéptidos liberados

activan entonces una serie de eventos, una consecuencia de los cuales es el dolor. Esta inflamación neurogénica es bloqueada por sumatriptan y alcaloides de ergotina por mecanismos involucrando receptores 5-HT, que se creen están relacionados cercanamente al subtipo 5-HT_{1D}, localizado en las fibras trigeminovasculares. Neurology, 43(suppl. 3):S16-S20 1993. Sumatriptan, de hecho, tiene una alta afinidad para los receptores 5-HT_{1B} y5-HT_{1D}, K_i = 10.3 nM y 5.1 nM, respectivamente, dicha actividad puede ser indicativa de actividad vasoconstrictora. Sumatriptan y compuestos similares avanzados previamente para el tratamiento de la migraña han tendido a ser seleccionados en la base de esta actividad vasoconstrictora bajo las premisas de los modelos del arte anterior para la migraña.

La serotonina (5-HT) exhibe diversa actividad fisiológica mediada por al menos siete clases de receptores, la más heterogénea de las cuales parece ser 5-HT_1. Un gene humano que expresa uno de estos subtipos receptores 5-HT_1, llamado 5-HT_{1F}, fue aislado por Kao y compañeros. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:408-412, 1993. Este receptor 5-HT_{1F} exhibe un perfil farmacéutico distinto de cualquier receptor serotonérgico ya descrito. Se encontró que sumatriptan, además de las fuertes afinidades mencionadas antes para los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, también tiene afinidad para el subtipo receptor 5-HT_{1F}, con un K_i de cerca de 23 nM. Esto

sugiere un papel posible para el receptor 5-HT_{1F} en la migraña.

Varios receptores 5-HT_{1F} agonistas han sido subsiguientemente desarrollados que han mostrado selectividad relativa para la subclase de receptores 5-HT_{1F} y ha sido mostrado que tal selectividad generalmente reduce la actividad vasoconstrictora característica de otros compuestos avanzados como agentes potenciales para el tratamiento de migraña y desórdenes relacionados.

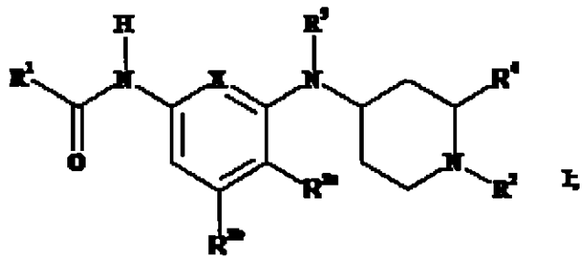
Incluidos entre estos agonistas receptores 5-HT_{1F} están compuestos revelados en las siguientes: Patentes de Estados Unidos 5,708,187 y 5,814,653, describiendo una familia de 6-sustituidos-3-amino(alquilo)-tetrahidrocarbazoles y 7-sustituidos-4-amino(alquilo)ciclohepta[7,6b]Indoles; U.S. 5,521,196, U.S. 5,721,252, U.S. 5,521,197, y WO 96/29075, describiendo varias familias de 5-sustituido piperidina-3-il-indoles y 5-sustituido 1,2,3,6 tetrahidropiridina-3-il-indoles; WO 97/13512 describiendo una familia de 5-sustitutido 3-aminoetilindoles; WO 98/46570 describiendo una familia de 5-sustituido indoles, pirrol[3,2-b]piridinas, benzofuranos, y benzotiofenos, teniendo la posición 3 sustituida con octahidroindolizinila, octahidro-2H-quinolizinila, decahidropirido[1,2-a]azepinila, 1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizinila, 1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2H-quinolizinila, o 1,4,6,7,8,9,10,10a-octahidropirido[1,2-

a]azepinila; WO 98/20875 y WO 99/25348 describiendo dos familias de 5-sustituido piperidina-3-il-azindoles y 5-sustituido 1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-il-azindoles; WO 00/00487 describiendo una familia de 5-sustituido (piperidina-3-il o 1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-il)indoles, azindoles, benzofuranos, y benzotiofenos; WO 98/08502 describiendo una familia de 8-sustituido-1,2,3,4-tetrahidro-2-dibenzofuranaminas y 9-sustituido-2-aminociclohepta[b]benzofuranos; WO 98/55115 describiendo 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; WO 98/15545 describiendo una familia selecta de 3,5-di sustituidos indoles y benzofuranos; WO 00/00490 describiendo una familia de 5-alil-sustituido (piperidina-3-il o 1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-il)indoles, azindoles, benzofuranos, y benzotiofenos; WO 00/47559 describiendo una familia de 4-(3-sustituido-benzoil)piperidinas; WO 00/50426 describiendo una familia de 3,5-disustituido azabenzofuranos; y WO 00/34266 describiendo una familia de 3-heteroaril-5-(2-(aril o héteroaril)-2-oxoetil)indoles. Investigación continuada ha ahora rendido sorprendentemente una nueva e inesperada clase de agonistas nuevos selectivos 5-HT_{1F} que tienen propiedades distintivas químicas y de unión de receptores, que inhiben la extravasión péptida, mientras evitan significativamente la actividad vasoconstrictora y son

por tanto útiles para el tratamiento de migraña y otros desórdenes asociados con receptores 5-HT_{1F}.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona a compuestos sustituidos 2-carbonilamino-6-piperidinaminopiridinas y sustituidos 1-carbonilamino-3-piperidinaminobenzenos de la fórmula general I:



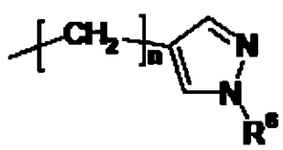
I,

o una adición de sal ácida farmacéuticamente aceptable de la misma, donde;

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

R^1 es C_2-C_6 alquilo, sustituido C_2-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, sustituido C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido;

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



II

provisto que cuando R^1 es C_2-C_6 alquilo o sustituido C_2-C_6 alquilo, R^2 es hidrógeno o metilo;

R^{3a}, R^{3b}, y, cuando X es $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, son independientemente hidrógeno, fluoro o metilo, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno; R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; R^5 es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, o C_3-C_6 cicloalquilocarbonilo, provisto que cuando R^{3a} es otro que hidrógeno, R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y n es un íntegro de 1 a 6 inclusive. La presente invención también se relaciona a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una adición de sal de ácido aceptable de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable, diluente o excipiente. En otra modalidad, la presente invención se relaciona a compuestos farmacéuticos adaptados para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de extravasión neuronal proteínica, y/o el tratamiento o prevención de migraña en mamíferos, particularmente humanos, conteniendo un compuesto de fórmula I, o una adición de sal de ácido aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, diluente o excipiente.

Además, la presente invención se relaciona a un método

para activar receptores 5-HT_{1F} en mamíferos, particularmente humanos, comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal activación una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una adición de sal de ácido aceptable del mismo.

Más aún, la presente invención se relaciona a un método para inhibir la extravasión neuronal proteínica en mamíferos, particularmente humanos, comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal inhibición una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una adición de sal de ácido aceptable del mismo.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona a un método para tratar o prevenir migraña en mamíferos, particularmente humanos, comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una adición de sal de ácido aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona al uso de un compuesto de fórmula I como un medicamento, y en particular un medicamento adaptado para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de extravasión neuronal proteínica, y/o para el tratamiento o prevención de migraña en mamíferos, particularmente humanos. Esto es decir, que la presente invención se relaciona al uso de un compuesto de fórmula I para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de extravasión neuronal proteínica, y/o el

tratamiento o prevención de migraña en mamíferos, particularmente en humanos.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona al uso de uno o más compuestos de la fórmula I en la manufactura de un medicamento para la activación de receptores 5-HT_{1F}, para la inhibición de extravasión neuronal proteínica, y/o el tratamiento o prevención de migraña en mamíferos, particularmente en humanos.

Más aún, la presente invención provee para métodos para el tratamiento y/o prevención de desórdenes mediados por 5-HT_{1F} comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención, particularmente un humano, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una adición de sal de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo. En personificaciones preferidas, el desorden mediado por 5-HT_{1F} es extravasión neuronal proteínica y/o migraña.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La siguiente descripción detallada está provista para ayudar a aquellos con habilidad en el arte en practicar la presente invención. Aún así, esta siguiente descripción no será tomada como limitando indebidamente la presente invención en el sentideo de que modificaciones y variaciones en las personificaciones descritas aquí pueden ser realizadas por aquellos de habilidad ordinaria en el arte sin departir

del espíritu o alcance del presente descubrimiento inventivo. Tales modificaciones y variaciones están contempladas como estando dentro del alcance de la invención.

Una modalidad de la presente invención es un método para incrementar la activación de receptores 5-HT_{1F}, mientras se evita actividad vasoconstrictora, para tratar una variedad de desórdenes que han sido unidos a una neurotransmisión disminuida de serotonina en mamíferos. Incluidos entre tales desórdenes están migraña, dolor general, neuralgia trigeminal, dolor dental o dolor de disfunción de unión temperomandibular, desorden general de ansiedad, desorden de pánico, depresión, desórdenes de dormir, síndrome de fatiga crónica, síndrome premenstrual o síndrome de fase tardía luteal, síndrome post-traumático, pérdida de memoria, demencia incluyendo demencia por edad, fobia social, autismo, desorden de hiperactividad de déficit de atención, desórdenes de comportamiento disruptivo, desórdenes de control de impulsos, desórdenes de fronteras de personalidad, desorden de obsesión compulsiva, eyaculación prematura, disfunción eréctil, bulimia, aneroxia nerviosa, alcoholismo, abuso de tabaco, mutismo y triquotilomanía. Los compuestos de esta invención son también útiles como un tratamiento profiláctico para migraña. Cualquiera de los métodos emplea un compuesto de fórmula I. En personificaciones preferidas, el mamífero a ser tratado por la administración de compuestos de fórmula I

es humano.

En aquellos casos en donde los desórdenes pueden ser tratados por agonistas de serotonina son conocidos por clasificaciones establecidas y aceptadas, estas clasificaciones pueden ser encontradas en varias fuentes. Por ejemplo, en el presente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnóstico y Manual Estadístico de Desórdenes Mentales) (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provee una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los desórdenes que se describen aquí. También la Clasificación Internacional de Enfermedades, Revisión Diez (ICD-10), provee clasificaciones para muchos de los desórdenes descritos aquí. El artesano con habilidad puede reconocer que hay nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para los desórdenes descritos aquí, incluyendo aquellos conforme descritos en el DSM- IV y ICD-10, y que la terminología y sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

El uso de un compuesto de fórmula I para la activación del receptor 5-HT_{1F}, para la inhibición de extravasión neuronal péptida, en general o debido a estimulación de los ganglios trigeminales específicamente, y/o para el tratamiento de cualquiera de los desórdenes descritos arriba, son todas personificaciones de la presente invención. En una

modalidad preferida, la invención provee un método para el tratamiento de migraña en un mamífero, por ejemplo un humano, comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I. En otra modalidad preferida, la invención provee un método para la prevención de migraña en un mamífero, por ejemplo un humano, comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva farmacéuticamente de un compuesto de fórmula I.

De igual forma, el uso de un compuesto de fórmula I, o una combinación de más de un compuesto de fórmula I, en la manufactura de un medicamento para la activación del receptor 5-HT_{1F}, para la inhibición de extravasión neuronal péptida, en general o debido a la estimulación de los ganglios trigeminales específicamente, y/o para el tratamiento de cualquiera de los desórdenes descritos arriba, son también todas personificaciones de la presente invención.

Los términos generales químicos usados tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término alquilo se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados con ramas o sin ramas. El término "n-alquilo" se refiere a un grupo alquilo sin ramas. Por medio de ilustración, pero sin limitación, el término "C_1-C_2 alquilo" se refiere a metilo y etilo. El término "C_1-C_3 n-alquilo" se refiere a metilo, etilo y n-propilo. El término "C_1-C_3 alquilo" se refiere a metilo,

etilo, n-propilo e isopropilo. El término "C_1-C_4 alquilo" se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. El término "C_1-C_6 alquilo" se refiere a todos los grupos alquilos con ramas o sin ramas que tienen de uno a seis átomos de carbono. El término "C_2-C_6 alquilo" se refiere a todos los grupos alquilo con ramas y sin ramas que tienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C_3-C_6 cicloalquilo" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. El término "C_3-C_7 cicloalquilo" también incluye cicloheptilo. Cicloalquilalquilo se refiere a una mezcla cicloalquilo unida a través de una cadena n-alquilo, como por ejemplo, pero no limitado a, "C_3-C_6 cicloalquilo-C_1-C_3 alquilo," que se refiere a una mezcla de C_3-C_6 cicloalquilo unida a una cadena de 1 a 3 carbonos n-alquilo. Cada alquilo, cicloalquilo, y grupo cicloalquilalquilo puede ser opcionalmente sustituido como se provee aquí. Entre los compuestos donde R^1 es cicloalquilo, los compuestos donde X es -N= son preferidos sobre compuestos donde X es $-C(R^{3c})=$.

Los términos "alcoxi", "feniloxi", "benciloxi", y "pirimidiniloxi" se refieren a un grupo alquilo, grupo fenilo, grupo bencilo, o grupo pirimidinil, respectivamente, cada uno opcionalmente sustituido como se provee aquí, que es unido a través de un átomo de oxígeno.

Los términos "alquilotio", "feniltio", y "benciltio" se

refieren a un grupo alquilo, fenilo o bencilo, respectivamente, cada uno opcionalmente sustituido como se provee aquí, que está unido a través de un átomo de azufre.

El término "C_1-C_4 acilo" se refiere a un grupo formilo o a un grupo C_1-C_3 alquilo unido a través de una mezcla carbonilo. El término "C_1-C_4 alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo C_1-C_4 alcoxi unido a través de una mezcla carbonilo. El término C_3-C_6 cicloalquilcarbonilo se refiere a un grupo C_3-C_6 cicloalquilo unido a través de una mezcla carbonilo.

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

El término "heterociclo" se toma como refiriéndose a un anillo saturado o insaturado de 5-6 miembros conteniendo de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal anillo siendo opcionalmente benzofusionado. Heterociclos ejemplares, para los propósitos de la siguiente invención, incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, N-metilpirrolilo, oxazolilo, isoxasolilo, pirasolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxasiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, N-acetiltiazolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, y parecidos, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, lo que también incluye opcionalmente sustituidos en el anillo bencénico cuando el

heterociclo es benzofusionado.

En una modalidad, heterociclos preferidos incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, y tiazolidinilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

En aún otra modalidad, los heterociclos preferidos incluyen piridinilo, tiofenilo, y furanilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

Los grupos alquilos, cicloalquilos, cicloalquilalquilo, alcoxi, o alquilotio sustituidos, respectivamente, sustituyen una o más veces independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo consistiendo de halo, hidroxi, y C_1-C_3 alcoxi. Las sustituciones en mezclas cicloalquilalquilos pueden ser en la porción del anillo o la porción de unión alquilo o en ambas. Las sustituciones preferidas incluyen sustitución 1-5 veces con halo, cada uno independientemente seleccionado, o sustituido 1-3 veces con halo y 1-2 veces independientemente con un grupo seleccionado de hidroxi y C_1-C_3 alcoxi, o sustituido 1-3 veces independientemente con un grupo seleccionado de hidroxi y C_1-C_3 alcoxi, provisto que no más de un hidroxi y/o alcoxi sustituyente pueda ser adicionado a través del mismo carbón.

Los términos "fenil sustituido" y "heterociclo sustituido" son tomados como significando que la mezcla

cíclica en cualquier caso es sustituida con uno o más sustituyentes halo, preferiblemente uno a cinco, más preferiblemente uno a tres, cada uno seleccionado independientemente; o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo consistiendo de halo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquilotio, ciano y nitro, donde cada alquilo, alcoxi y alquilotio sustituyente puede ser sustituido aún más independientemente con C_1-C_2 alcoxi o con uno a cinco grupos halo seleccionados del flúor o cloro; o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de feniloxi, benciloxi, feniltio, benciltio, y pirimidiniloxi, donde la mezcla feniloxi, benciloxi, feniltio, y pirimidiniloxi puede ser sustituida aún más con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halo, C_1-C_2 alquilo, y C_1-C_2 alcoxi, donde cada grupo alquilo y alcoxi puede ser sustituido aún más con 1 a 3 grupos flúor; o sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de C_1-C_4 acilo y C_1-C_4 alcoxicarbonilo, y sustituido aún más con cero a un sustituyente seleccionado del grupo consistente de halo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi y C_1-C_4 alquilotio. Cuando un sustituyente es halo, los grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo.

En otra modalidad, las sustituciones preferidas para "fenil sustituido" y "heterociclo sustituido" incluyen

sustitución con uno o más sustituyentes halo, preferiblemente uno a cinco, más preferiblemente uno a tres, cada uno independientemente seleccionado; o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, ciano y nitro, donde cada sustituyente alquilo y alcoxi puede ser sustituido aún más independientemente con uno a cinco grupos halo seleccionados de flúor y cloro.

En otra modalidad, las sustituciones preferidas para "fenil sustituido" incluyen sustitución con uno o tres sustituyentes independientemente seleccionados halo; o sustituidos con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo consistente de halo, metil metoxi, trifluorometil, trifluorometoxi, y ciano. Las abreviaciones usadas aquí son definidas como sigue: BINAP significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'binaftil. DMF significa N,N-dimetilformamida. DMSO significa dimetilsulfoxida. $Pd_2(dba)_3$ significa tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) $Pd(OAc)_2$ significa diacetato de paladio. THF significa tetrahidrofurano. El término "grupo protector de amino" como es usado en esta especificación se refiere a un sustituyente comúnmente empleado para bloquear o proteger la funcionalidad amino mientras reacciona otro grupo funcional en el compuesto.

Ejemplos de tales grupos protectores de amino incluyen el grupo formilo, el grupo tritilo, el grupo ftalimido, el grupo acetilo, el grupo tricloroacetilo, el grupo cloroacetilo, bromoacetilo, e yodoacetilo, grupos de bloqueo uretano, tales como benciloxicarbonil, 9-fluorenilmetoxicarbonil ("FMOC"), t-butoxicarbonil (t-BOC), y parecidos, y otros grupos protectores aminos parecidos. La especie de grupo protector amino empleado no es crítica en tanto que el grupo amino derivado sea estable a las condiciones de reacciones subsiguientes en otras posiciones de la molécula y pueda ser removido en el punto apropiado sin molestar al resto de la molécula. La selección y uso (adición y consiguiente remoción) de los grupos protectores amino es bien conocida dentro de la habilidad ordinaria del arte. Ejemplos más de grupos referidos por el término de arriba son descritos por T.W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley and Sons, New York, NY, 1999, capítulo 7, a partir de aquí referido como "Greene".

El término "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa aquí como un adjetivo, significa substancialmente no tóxico y substancialmente no dañino al receptor.

Por "composición farmacéutica" se quiere decir aún más que el portador, solvente, excipiente y sal debe ser compatible con el ingrediente activo de la composición (esto

es, un compuesto de fórmula I). Es comprendido por aquellos de ordinaria habilidad en el arte que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son generalmente intercambiables, y ellos son usados así para los propósitos de esta aplicación.

El término "adición de sal de ácido" se refiere a la sal de un compuesto preparada por reacción del compuesto con un ácido mineral u orgánico. Los compuestos de la presente invención forman adición de sales de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que son frecuentemente usados en química farmacéutica. Tales sales son también personificaciones de la invención. Una "adición de sal de (ácido) farmacéuticamente aceptable" es formada de un ácido farmacéuticamente aceptable que es bien conocido en el arte. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables ejemplificadas en Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977), que son bien conocidas para aquellos con habilidad en el arte.

Los ácidos inorgánicos comúnmente empleados para formar tales sales incluyen ácido hidroclorhídrico, ácido hidrobromhídrico, ácido hidroyodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y parecidos. Los ácidos orgánicos comúnmente empleados para formar tales sales incluyen ácido p-

toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético y parecidos. Ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son por tanto las sales sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, 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, β-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, mandelato y parecidos. Es bien conocido que tales compuestos pueden formar sales en varias tasas molares para proveer por ejemplo las sales de hemi-ácido, mono-ácido, di-ácido, etc.

El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un compuesto de fórmula I que es capaz de activar a los receptores 5-HT_{1F} y/o inhibir la extravasión neuronal proteínica.

El término "solvente adecuado" se refiere a cualquier solvente, o mezcla de solventes, inerte a la reacción que

solubiliza suficientemente los reactantes para permitir un medio dentro del cual se efectúa la reacción deseada.

Es comprendido que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Como tales, todos los enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos, son incluidos dentro del alcance de la presente invención. Donde las estereoquímicas específicas son identificadas en esta aplicación, las designaciones Cahn-Prelog-Ingold de (R)- y (S)- y la designación cis y trans de estereoquímica relativa son usadas para referirse a isómeros específicos y estereoquímica relativa. Mientras todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos son contemplados dentro de la presente invención, las personificaciones preferidas son enantiómeros simples y diasterómeros simples.

Mientras todos los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas 5-HT_{1F}, ciertas clases son preferidas, como por ejemplo, compuestos que tienen cualquiera de las siguientes selecciones enumeradas de sustituyentes. Compuestos donde

1) R^1 es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

2) R^1 es fenilo sustituido;

3) R^1 es mono - o di fenil sustituido, donde los sustituyentes son independientemente seleccionados

de halo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, feniloxi, benciloxi, ciano y nitro;

4) R^1 es mono- o di- sustituido fenil donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halo, C_1-C_2 alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxi, y trifluoroetoxi;

5) R^1 es mono- o di- sustituido fenil donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de halo, trifluorometil, y trifluorometoxi;

6) R^1 es mono- di- o tri- halo fenil sustituido;

7) R^1 es heterociclo o heterociclo sustituido;

8) R^1 es heterociclo o heterociclo sustituido donde el heterociclo es seleccionado del grupo consistente de 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;

9) R^1 es un heterociclo sustituido o no sustituido donde el heterociclo es seleccionado del grupo

consistente de piridinilo, indolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzodioxolilo, y tiazolidinilo;

10) R^1 es un heterociclo sustituido o no sustituido donde el heterociclo es seleccionado del grupo consistente de piridinilo, tiofenilo, y furanilo;

11) R^1 es un heterociclo mono-, di- o tri halo sustituido, donde cada grupo halo es seleccionado independientemente;

12) R^1 es heterociclo mono o disustituido, donde uno de los sustituyentes es seleccionado del grupo consistente de C_1-C_2 alcoxi, fenoxi y feniltio;

13) R^1 es heterociclo mono sustituido, donde el sustituyente es halo o nitro;

14) R^1 es heterociclo mono-halo sustituido;

15) R^1 es heterociclo no sustituido;

16) R^1 es C_2-C_6 alquilo;

17) R^1 es C_2-C_6 alquilo sustituido de una a cinco veces con halo;

18) R^1 es C_3-C_7 cicloalquilo;

19) R^1 es C_3-C_7 cicloalquilo y X es -N=;

20) R^1 es ciclopropilo;

21) R^2 es hidrógeno o C_1-C_3 n-alquilo;

22) R^2 es hidrógeno o metilo;

23) R^2 es pirazolilalquilo o pirazolilaquilo N-

sustituido;

24) R^2 es pirazol - 4-il-etil;

25) R^2 es 1-(C_1-C_3 alquilo)pirazol-4-il-etil;

26) R^2 es ciclopropilmetil;

27) R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si están presentes, son cada uno hidrógeno;

28) Uno de R^{3b} o R^{3c} si presente, es flúor;

29) R^4 es hidrógeno;

30) Cuando X es $-C(R^{3C})=$, R^4 es metilo;

31) R^5 es hidrógeno;

32) R^5 es metilo;

33) R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presentes, son hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno;

34) R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presente, son hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, y R^4 es hidrógeno;

35) R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presente, son hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, R^4 es hidrógeno, y R^5 es hidrógeno o metilo;

36) R^{3b}, y R^{3c} si presente, son hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3b} y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, R^4 es hidrógeno, y R^5 es hidrógeno o metilo;

37) R^2 es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presente, cada uno hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, R^4 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno o metilo;

38) R^1 es fenil mono- di- o tri sustituido, donde los sustituyentes son seleccionados independientemente de halo, C_1-C_2 alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y trifluoroetoxi, R^2 es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presente, son cada uno hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, R^4 es hidrógeno, y R^5 es hidrógeno o metilo;

39) R^1 es fenil mono- di- o trisustituido, donde los sustituyentes son seleccionados independientemente de halo, R^2 es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presente, son cada uno hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, R^4 es hidrógeno, y R^5 es hidrógeno o metilo;

40) R^1 es un heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo consistente de piridinilo, indolilo, benzofuranilo, furanilo, tiofenilo, benzodioxolilo, y tiazolidinilo, R^2 es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presente, son cada uno hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de

R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, R^4 es hidrógeno, y R^5 es hidrógeno o metilo;

41) R^1 es un heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo consistente de piridinilo, tiofenilo, y furanilo, R^2 es hidrógeno o metilo, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} si presente, son cada uno hidrógeno o flúor, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno, R^4es hidrógeno, y R^5 es hidrógeno o metilo;

Será comprendido que las clases arriba pueden ser combinadas para formar clases preferidas adicionales, como por ejemplo la combinación de selecciones preferidas de uno o más sustituyentes. Ejemplos ilustrativos de combinaciones de clases preferidas formando clases preferidas adicionales son:

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

43) la combinación de una de las clases preferidas 42) con la clase preferida 27) o 28);

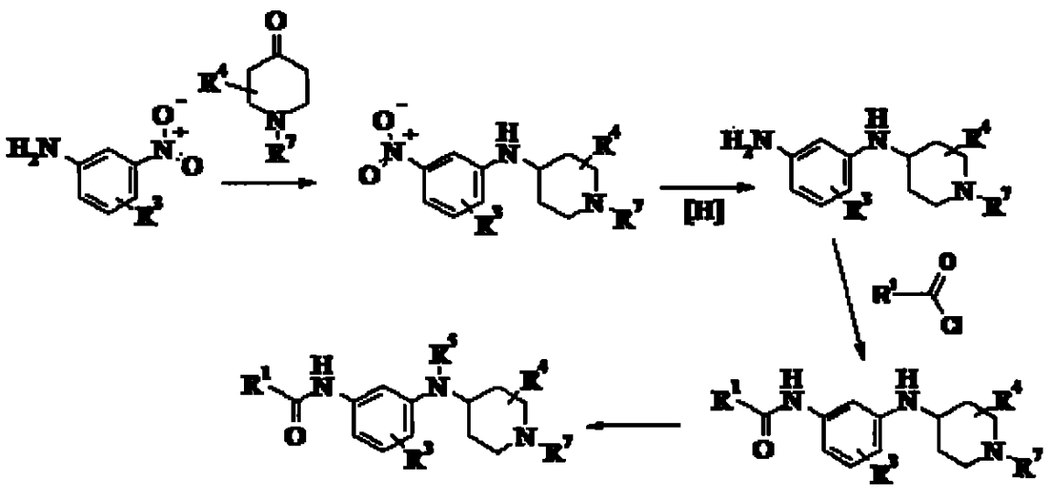
44) la combinación de cualquiera de las clases preferidas 42) o 43) con la clase preferida 29) o 30);

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

Los componentes de la presente invención pueden ser

sintetizados a través de varias rutas alternativas. Los esquemas 1 a 7 se relacionan a la síntesis de compuestos donde X es $-C(R^{3c})=$. Los esquemas 8 y 9 se relacionan a la síntesis de compuestos donde X es $-N=$. Las condiciones de reacción adecuada para los pasos de estos esquemas son bien conocidas en el arte y la sustitución apropiada de solventes y reactantes está dentro de la habilidad del arte. De igual forma, será apreciado por aquellos con habilidad en el arte que los intermediarios de síntesis pueden ser aïslados y purificados por varias técnicas bien conocidas conforme se necesite o desee, y que frecuentemente, será posible usar varios intermediarios directamente en pasos subsiguientes de síntesis con poca o ninguna purificación. Todos los sustituyentes, a menos que se indique de otra manera, son previamente definidos, y todos los reactantes son bien conocidos y apreciados en el arte.

Esquema 1:



Compuestos de la presente invención donde X es -CH= pueden ser sintetizados por métodos de acuerdo al esquema 1, arriba, donde R^7 es C_1-C_3 n-alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo-C_1-C_3 alquilo, o un grupo de fórmula II, arriba, o un grupo adecuado de protección de nitrógeno. El esquema comprende una aminación reductiva de un opcionalmente R^3-sustituido 3-aminonitrobenzeno con el reactante apropiado piperidina-4-uno, seguido por reducción del grupo nitro, y finalmente acilación de la amina primaria con el ciclocloruro-R^1 apropiado. Opcionalmente se puede hacer entonces otra aminación reductiva para obtener compuestos donde R^5 es otro que hidrógeno. Donde R^7 es un grupo protector, la remoción del grupo protector provee compuestos de la presente invención donde R^2 es hidrógeno, Más aún, compuestos donde R^2

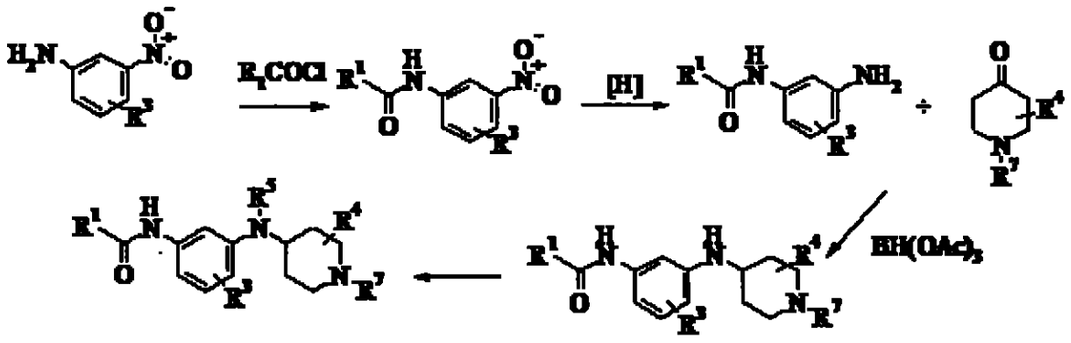
es otro que hidrógeno pueden ser hechos entonces de forma simple por alquilación del nitrógeno de piperidinilo.

La aminación reductiva de 3-aminonitrobenceno con el reactante apropiado piperidina-4-uno puede ser realizada en un solvente inerte como diclorometano, THF, tolueno o parecido, a temperaturas típicamente entre 0 - 40°C en la presencia de un borohidrido tal como sodio borohidrido, triacetoxiborohidrido de sodio, cianoborohidrido de sodio, o parecido. Preferiblemente, la reacción es realizada en diclorometano a temperatura ambiente en la presencia de triacetoxiborohidrido de sodio. La reducción de la función nitro por hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C es realizada en el solvente apropiado, tal como metanol, etanol, isopropanol, o parecido, a temperatura típicamente entre 20 - 40°C. Preferiblemente la hidrogenación es realizada en metanol a temperatura ambiente. Finalmente la acilación de la amina primaria es corrida con un exceso de ácido clorhídrico, típicamente entre 1.1-1.3 equivalentes, en la presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, base de Hunig, o parecido, en un solvente apropiado como THF, CH_2Cl_2, dietil éter, metil ter-butil éter, dioxano, DMF, tolueno, etilacetato, acetona o parecido, a temperaturas típicamente entre 0 - 40°C. Preferiblemente, la acilación es realizada en THF, acetona o etil acetato con 1.1 equivalentes de ácido clorhídrico a temperatura ambiente en presencia de 2.2

equivalentes de trietilamina.

Los compuestos donde R^5 es C_1-C_3 alquilo pueden ser hechos por aminación reductiva con el aldehído apropiado, en la presencia de un ácido orgánico y un borohidrido apropiado. Preferiblemente, esta segunda aminación es realizada en metanol con ácido acético y cianoborohidrido de sodio a temperatura ambiente. Los compuestos donde R^5 es C_3-C_6 cicloalquilocarbonil pueden ser hechos por reacción con el reactante de cloruro de cicloalquilcarbonilo bajo condiciones de acilación similares a las descritas arriba.

Esquema 2:



Alternativamente, compuestos de la presente invención donde X es -CH= pueden ser sintetizados por métodos de acuerdo al esquema 2 arriba, donde la condensación del opcionalmente R^3-sustituido 3-aminonitrobenzeno con el acilcloruro apropiado-R^1 es conducida primero, seguida por reducción del grupo nitro y aminación reductiva con el

reactante apropiado piperidina-4-uno. Como con el esquema 1, los compuestos donde R^5 es otro más que hidrógeno pueden ser obtenidos a través de otra aminación reductiva en el nitrógeno de unión. Así como con el esquema 1, donde R^7 es un grupo protector, la remoción del grupo protector provee a los compuestos de la presente invención R^2 es hidrógeno. Más aún compuestos donde R^2 es otro que hidrógeno pueden ser hechos entonces de una manera fácil por alquilación del nitrógeno de piperidinilo.

Típicamente, se combina al opcionalmente R^3-sustituido 3-aminonitrobenzeno con un solvente apropiado, como dioxano, piridina, THF, N,N-dimetilacetamida, o parecido. Se trata la mezcla con el ácido clorhídrico apropiado (1.0 a 2.0 equivalentes). Se mezcla la reacción entre 2- 48 horas entre 0 - 40°C, digamos a temperatura del cuarto por cerca de 16 horas. Se transfiere la mezcla de reacción a acetato de etilo u otro solvente adecuado, y se lava sucesivamente con HCl (1N) acuoso, NaOH (1N), acuoso, NaCl saturado acuoso. Los procedimientos de trabajo normales en la capa orgánica proveen el intermediario benzamida.

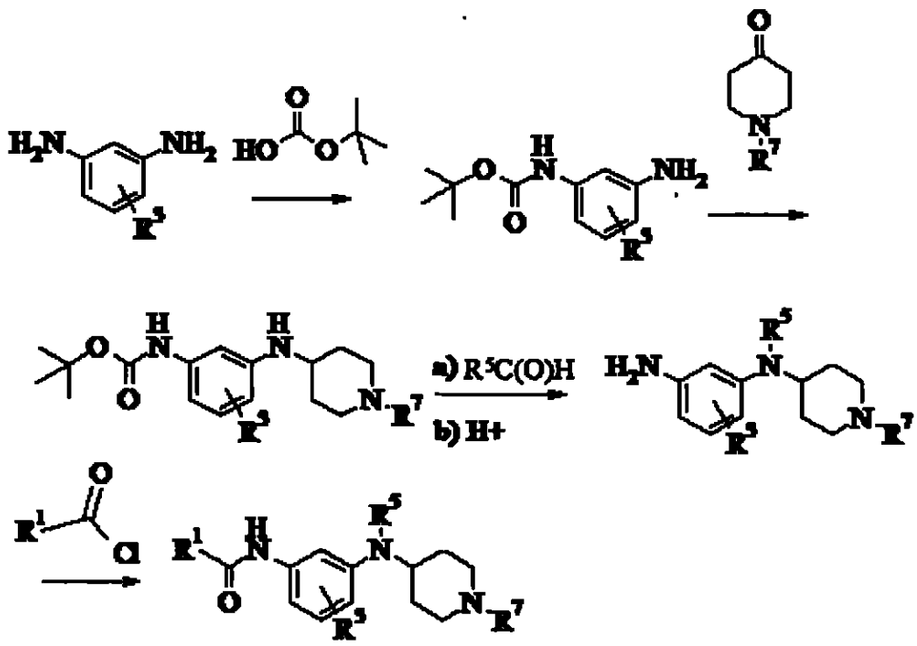
Se añade el intermediario benzamida a una solución caliente (cerca de 30°-70°C, digamos cerca de 55°C) con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ en etanol. Se añade HCl concentrado y luego se mezcla y calienta la mezcla entre 50 - 65°C, digamos cerca de 60°C, por entre 20-60 minutos, digamos cerca de 30 minutos.

Se enfría la mezcla de reacción y luego se basifica la mezcla a cerca de pH 14 con NaOH acuoso. Se extrae el producto con solvente apropiado tal como acetato de etilo o parecido. Los procedimientos de trabajo comunes en las capas orgánicas combinadas proveen el aminobenzamida intermediario.

Se mueve una mezcla del intermediario aminobenzamida, N-protegido-4-piperidona, y malla molecular en polvo (4Å), en un solvente apropiado como THF, dicloroetano, cloruro de metileno o parecido en una atmósfera inerte. Se añade ácido acético glacial. Después de entre 1-8 horas, digamos 1 hóra, se añade $NaBH(OC(O)CH_3)_3$. Se permite que la mezcla reaccione cerca de 8-24 horas, a cerca de 0°C - 40°C, digamos a temperatura ambiente. Se pone la mezcla de reacción en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, o parecido, y se lava con NaOH acuoso. Los procedimientos de trabajo normales en la capa orgánica proveen la piperidinilbenzamida deseada.

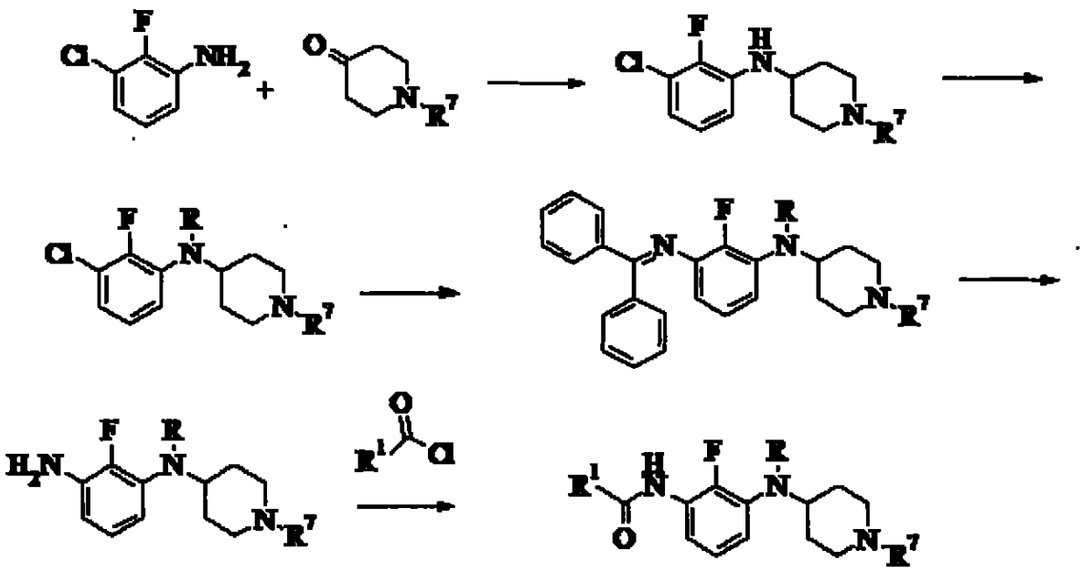
Como con el esquema 1, el nitrógeno de unión puede ser opcionalmente sustituido si se desea para proveer compuestos donde R^5 es otro que hidrógeno.

Esquema 3:



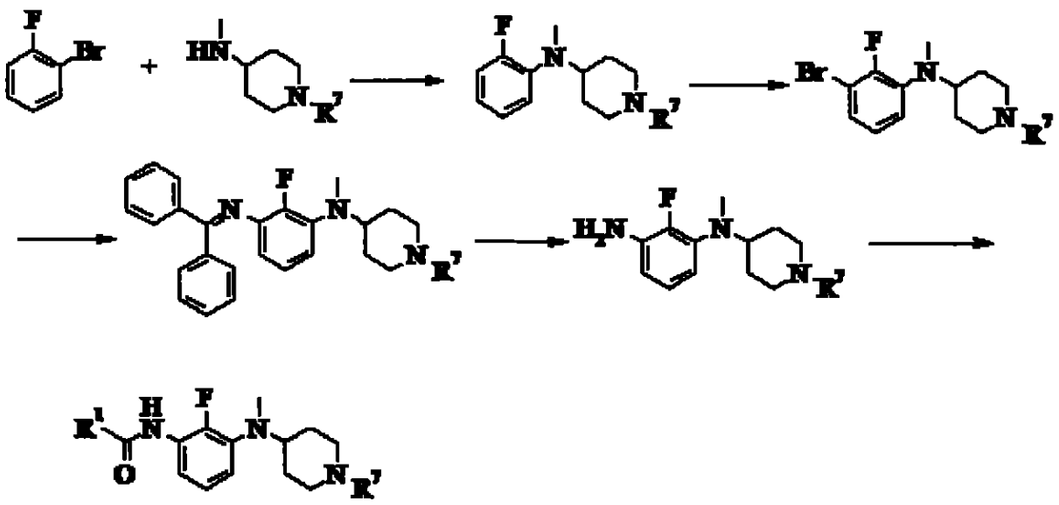
Compuestos de la presente invención donde X es -CH= también pueden ser sintetizados por métodos de acuerdo al esquema 3 arriba, comprendiendo protección de un grupo amino de 1,3 diuaminobenceno, aminación reductiva con un reactante apropiado piperidina-4-uno, desprotección, y finalmente acilación de la amina primaria con un aciclocloruro-R^1 apropiado. Las condiciones de reacción son similares a aquellas de los esquemas 1 y 2 arriba. Notar también que la sustitución del nitrógeno de unión puede ser realizada antes o después del paso de acilación, como se desee.

Esquema 4:



Compuestos de la presente invención donde R^{3c} es flúor pueden ser sintetizados como se muestra en el esquema 4. Una aminación reductiva inicial de 3-amino-1-cloro-2-fluorobenceno con una piperidona-4 sustituida es seguida por la conversión del grupo cloro a un grupo amino, y subsiguiente condensación con el compuesto apropiado R^1-acilhaluro. Las condiciones de reacción son similares a aquellas de los esquemas 1-3 arriba. Notar también que la sustitución del nitrógeno de unión puede ser realizada antes o después del paso de acilación, como se desee.

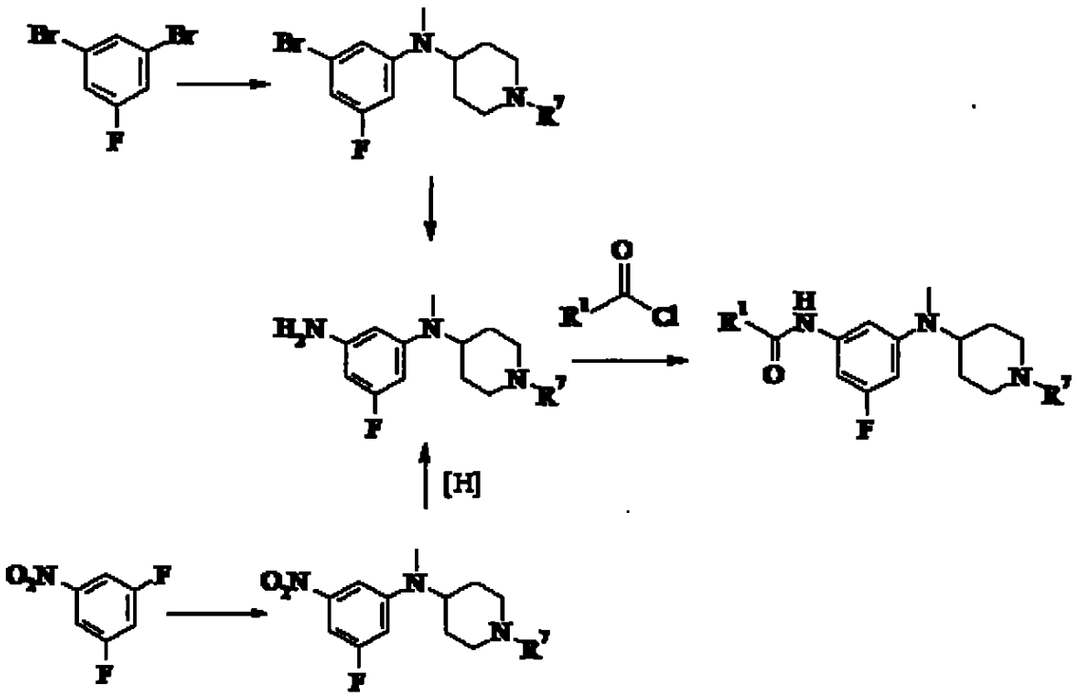
Esquema 5:



Compuestos donde R^{3c} es flúor y R^5 es C_1-C_3 alquilo pueden ser sintetizados como se muestra en el esquema 5 mostrando R^5 = metilo como ejemplo. Una condensación inicial de 1-bromo-2-fluorobenceno con una aminopiperidina-4 sustituida apropiadamente es seguido por halogenación del anillo de benceno, conversión del grupo halo a un grupo amino, y condensación subsiguiente con el compuesto R^1-acilhaluro apropiado.

Esquema 6:

Compuestos de la presente invención donde R^{3b} es flúor y



R^5 es C_1-C_3 alquilo pueden ser sintetizados como se muestra en el esquema 6 mostrando R^5 = metilo como ejemplo. Una condensación inicial de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno con una 4-aminopiperidina apropiadamente sustituida es seguida por conversión del grupo bromo que permanece a un grupo amino, y subsiguiente condensación con el compuesto apropiado R^1-acilhaluro. Alternativamente, 1,3-difluoro-5-nitrobenceno puede ser usado en la condensación inicial con una

aminopiperidina-4 apropiadamente sustituida, seguido por reducción del grupo nitro a un grupo amino, y una condensación subsiguiente con el compuesto R^1-acilhaluro apropiado.

Típicamente el 1,3-dibromo-5-fluorobenceno disuelto en un solvente apropiado, como tolueno, benceno o parecido, es combinado con metil-(1-metilpiperidina-4-il)amina, t-butóxido de sodio, Pd_2dba_3, y BINAP, y calentado, como por ejemplo, entre 50°C y 100°C, digamos a cerca de 80°C, por entre 1-3 horas, digamos cerca de 2 horas. La reacción es parada, por ejemplo, por adición de agua u otros medios apropiados. La (3-bromo-5-fluorofenil)-metil-(1-metilpiperidina-4-il)-Amina intermediaria puede ser trabajada por procedimientos comunes, como por ejemplo remoción de solvente, procedimientos de extracción, y/o más purificación por cromatografía, etc.

El (3-bromo-5-fluorofenil)-metil-(1-metilpiperidina-4-il)-amina intermediario es entonces aminado en la posición 3-benzo, por ejemplo, por medio de reaccionando el intermediario con BINAP, Pd_2dba_3, bencidrildeanamina, y t-butóxido de sodio, en un solvente apropiado, tal como tolueno o parecido, bajo una atmósfera inerte por cerca de 1-3 horas, digamos cerca de 2 horas, a cerca de 50°C a 100°C, digamos cerca de 80°C. El intermediario resultante es tratado con 1M HCL o parecido en un solvente adecuado, tal como THF a 0°C a temperatura ambiente, preferiblemente temperatura ambiente

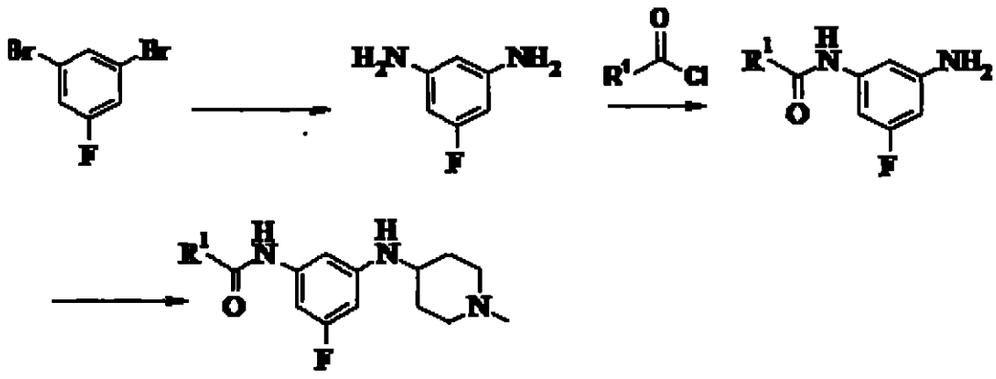
por 1-2 horas, digamos cerca de 1 hora. El intermediario resultante, 5-Fluoro-N-metil-N-(1-metilpiperidina-4-il)benceno-1,3-diamina puede ser entonces aislado y purificado por procedimientos comunes tales como, pero no limitados a, remoción de solvente, extracción y/o cromatografía, etc.

Los compuestos finales pueden ser entonces sintetizados por condensación con el R^1-acilcloruro. Típicamente, el 5-fluoroaminobenceno intermediario se reacciona con el R^1-acilcloruro apropiado en un solvente apropiado, tal como dioxano, piridina, DMF o parecido, a entre temperatura ambiente y cerca de 100°C, preferiblemente entre cerca de 50-100°C, hasta que la reacción se completa, como por ejemplo cerca de 1-4 horas, digamos cerca de 2 horas. La reacción es entonces parada por adición de agua y el producto final purificado por procedimientos de trabajo normales.

Alternativamente, el 5-fluoro-N-metil-N-(1-metilpiperidina-4-il)benceno-1,3-diamina intermediario puede ser preparado reaccionando el 1,3-difluoro-5-nitrobenceno con metil-(1-metilpiperidina-4-il)amina en la presencia de acetato de sodio en un solvente apropiado, tal como etanol o parecido, por entre 8-16 horas, a 80-120°C, digamos cerca de 100°C en un tubo sellado. La reacción es entonces parada por la adición de agua o parecido y el intermediario (3-Fluoro-5-nitrofenil)-metil-(1-metilpiperidina-4-il)amina es purificado.

por procedimientos normales de trabajo. El grupo nitro es entonces reducido a un grupo amino, como por ejemplo, por tratamiento con hierro y 1M HCl en un solvente adecuado, como metanol o parecido, por entre 8 horas y una noche, digamos cerca de 16 horas, a entre 80-100°C, digamos cerca de 100°C. El 5-fluoro-N-metil-N-(1-metilpiperidina-4-il)benceno-1,3-diamina intermediario puede ser entonces aislado y purificado por procedimientos comunes.

Esquema 7:



Compuestos de la presente invención donde R^{3b} es flúor y R^5 es hidrógeno pueden ser sintetizados como se muestra en el esquema 7, donde 1,3-dibromo-5-fluorobenceno es convertido a compuesto 1,3-diamino, condensado con el compuesto apropiado R^1-acilhaluro, seguido por aminación reductiva con una 4-aminopiperidina apropiadamente sustituida.

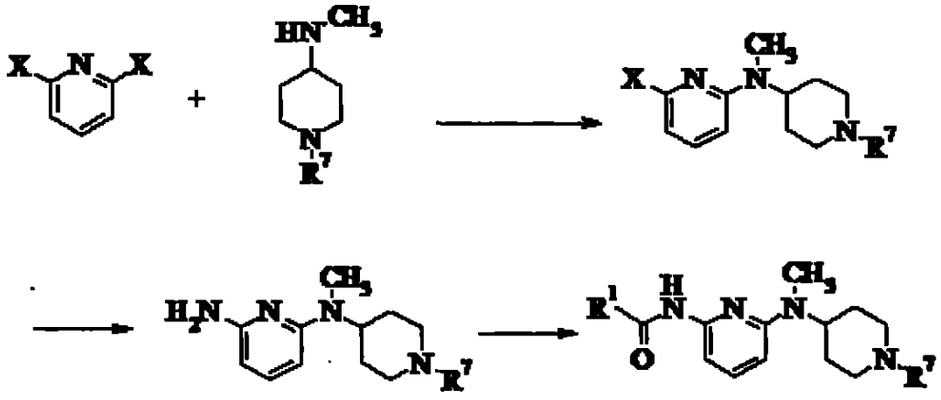
Típicamente, 1,3-dibromo-5-fluorobenceno, benzofenona

imina, $Pd_2(dba)_3$, BINAP y t-butóxido de sodio son mezclados en un solvente apropiado, tal como tolueno, xileno, 1,4-dioxano, o parecido, y calentados, como por ejemplo entre 60-130°C por cerca de 8-20 horas, digamos cerca de 15 horas. La reacción es entonces parada con solución saturada $NaHCO_3$ extraída varias veces con un solvente orgánico, tal como etilacetato, metileno dicloruro, o parecido. Las capas orgánicas son combinadas y el solvente es removido. El residuo es disuelto en un solvente adecuado, como THF, éter, metanol; y HCL acuoso es añadido, como por ejemplo, entre 1-6 N HCl digamos cerca de 5N HCl. La mezcla de reacción es movida por cerca de 1-3 horas a cerca de 0-60°C digamos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es entonces diluida con HCl acuoso y extraída con un sistema de solvente etil acetato/ hexanos, o equivalente. La capa orgánica es lavada con HCl acuoso diluido y la capa acuosa es entonces basificada con NaOH y extraída con un solvente orgánico como metileno dicloruro o parecido. El extracto es secado, filtrado, concentrado y purificado más por cromatografía para dar el intermediario diamino.

Una mezcla del intermediario diamino y el R^1-aciclocloruro deseado en un solvente apropiado, tal como dioxano, piridina, THF o DMF con una amina terciaria apropiada, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, o diisopropiletilamina es mezclada entre 0-40°C hasta que la

reacción se completa, como por ejemplo, entre 2-20 horas, digamos 12 horas. La reacción es entonces parada por adición del NaOH acuoso diluido. Los procedimientos normales de trabajo y purificación proveen al intermediario amida. Se añade entonces triacetoxiborohidrido de sodio a una mezcla del intermediario amida, la piperidina 1-sustituida o N-protegida adecuada, ácido acético, y una malla molecular (típicamente cerca de 4 Å), en un solvente apropiado, tal como THF, dicloroetano, metileno dicloruro, o parecido. La mezcla de reacción es movida por cerca de 8-20 horas, digamos cerca de 12 horas, a cerca de 0-40°C, digamos a temperatura ambiente. La reacción es entonces parada con NaOH diluido acuoso, extraído con un solvente orgánico adecuado, tal como metileno dicloruro, etilacetato o parecido. La capa orgánica es secada, filtrada, concentrada, y purificada más, como por ejemplo, con cromatografía, para proveer el producto deseado. Cuando R^7 es un grupo protector, un método apropiado de desprotección es usado para proveer compuestos donde R^2 es hidrógeno. Si se desea, la mezcla no sustituida de piperidinilo puede se alquilada por métodos comunes reductivos de alquilación para proveer compuestos que tienen a R^2 otro que hidrógeno.

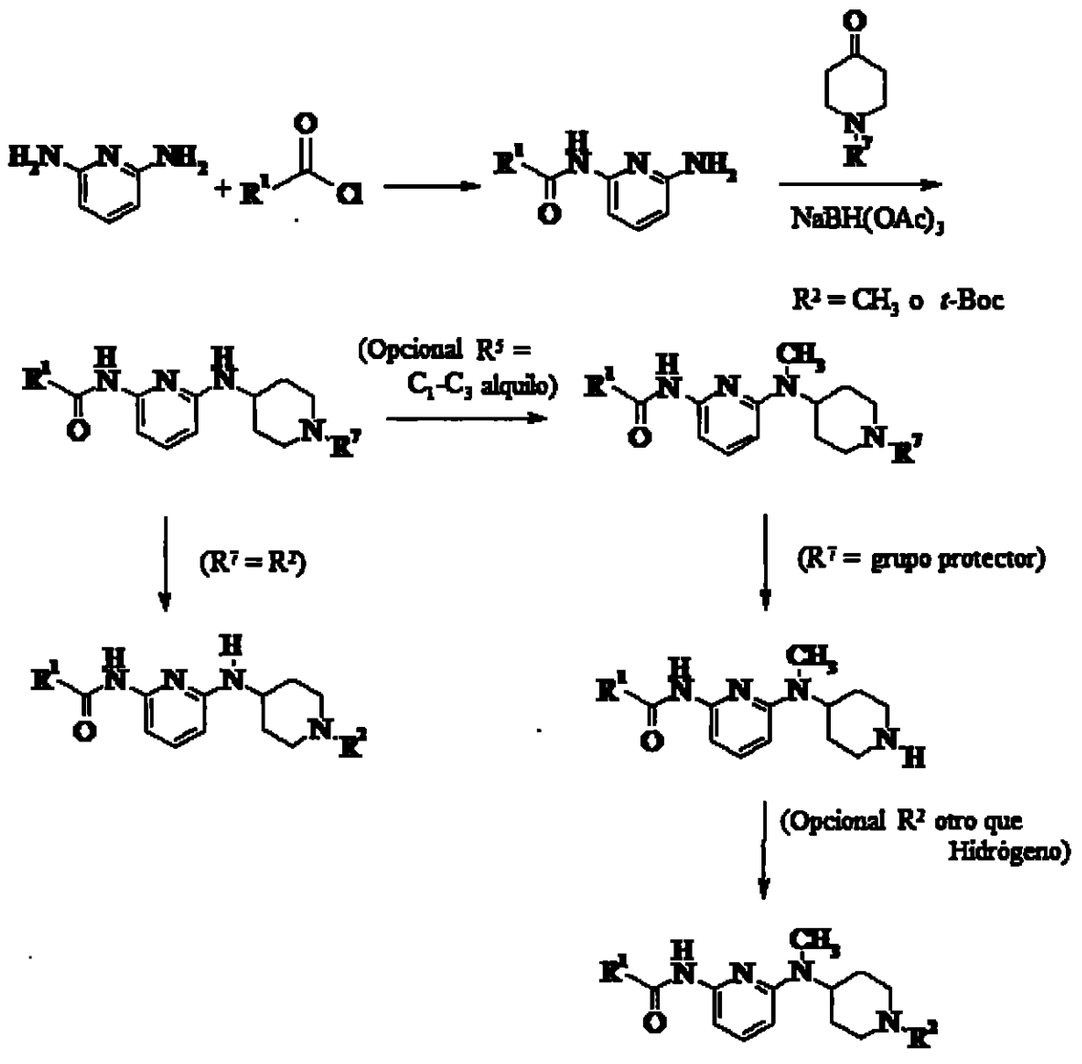
Esquema 8:



2,6-Dihalopiridina (X = Cl o Br) es alquilada con una 4-(metilamino)piperidina apropiadamente sustituida en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, n-butilolitio, hidruro de sodio, etc., en DMF, acetonitrilo, THF o solvente parecido. Alternativamente, la 2.6-dihalopiridina puede ser tratada con BINAP (u otro ligante apropiado), $Pd(OAc)_2$, la piperidina, y el ter-butóxido de sodio (u otra base adecuada) en tolueno (o solvente parecido) para dar el intermediario 1-metil-4-(N-(6-halopiridinilo)metilaminopiperidina. La halopiridina es entonces tratada con BINAP (u otro ligante apropiado), $Pd(OAc)_2$, benzofenona imina (u otra amina equivalente) y ter-butóxido de sodio (u otra base adecuada) en tolueno (o solvente parecido) para dar al intermediario sustituido 4-(N-(6-aminopiridinilo)metilaminopiperidina. Esta amina es

entonces acilada con una variedad de ácidos clorhídricos en piridina, THF, 1,4-dioxano, o solvente parecido para dar el producto final. Similarmente, compuestos donde R^5 es etilo o propilo pueden ser hechos usando la apropiada 4-(etilamino)piperidina o 4-(propiloamino)piperidina.

Esquema 9:



Típicamente, una mezcla de R^1-acilo cloruro y 2,6-diaminopiridina en un solvente adecuado, tal como dioxano, THF, DMF o parecido, es mezclada a cerca de temperatura ambiente a cerca de 100°C por entre 2-20 horas, digamos cerca de 12 horas. Los procedimientos de trabajo normales, tales como extracción, filtración y/o cromatografía, proveen al intermediario N-(6-aminopiridina-2-il)amida.

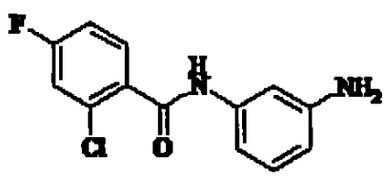
Se añade entonces triacetoxiborohidrido de sodio a una mezcla del intermediario de arriba con la 1-sustituida-4-piperidona, ácido acético y una malla molecular, en un solvente apropiado, tal como THF, dicloroetano, metileno cloruro, o parecido. La mezcla de reacción se mueve a cerca de 0-40°C, digamos a temperatura ambiente, por cerca de 8-20 horas, digamos cerca de 12 horas. Típicamente otra alícuota del reactante piperidona y triacetoxiborohidrido se añade y se permite que reaccione con cualquier intermediario N-(6-aminopiridina-2-il)amida. La reacción es entonces parada con NaOH acuoso diluido. El trabajo rutinario y procedimientos de purificación proveen al compuesto N-(5-piperidina-4-ilamina)amida. Cuando R^7 es la mezcla R^2 deseada, los procedimientos normales de purificación finales son usados para proveer el producto final. Cuando R^7 es un grupo protector, el grupo protector es removido por procedimientos apropiados para proveer compuestos donde R^2 es hidrógeno. Estos compuestos pueden, si se desea, ser alquilados aún más

por medio de procedimientos bien conocidos para proveer productos finales donde R^2 es otro que hidrógeno.

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos son provistos para elucidar mejor la práctica de la presente invención y no deberían ser interpretados de ninguna manera como limitando el alcance de la misma.

Preparaciones

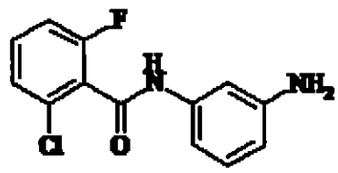
Preparación 1. N-(3-Aminofenilo)-2-cloro-4-fluorobenzamida



Combinar 3-nitroanilina (3.0 g, 21.7 mmol), diclorometano (100 mL), piridina (2.11 mL, 26.0 mmol) y 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (3.07 mL, 23.9 mmol). Mezclar a temperatura ambiente por una noche. Filtrar el precipitado blanco, enjuagar con éter (2x10 mL), y secar bajo vacío para proveer 2-cloro-4-fluoro-N-(3-nitrofenilo)benzamida (4.92 g, 77%). Combinar la 2-cloro-4-fluoro-N-(3-nitrofenilo)benzamida (4.92 g, 16.7 mmol) con etanol (150 mL), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (18.9 g, 83.6 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (8.24 mL, 83.6 mmol). Mezclar en reflujo bajo

una atmósfera de nitrógeno por 2 horas. Neutralizar con hidróxido de amonio (15 mL). Filtrar a través de celite, lavar con diclorometano (2x15 mL), separar el filtrado, extraer con diclorometano (2 x 80 mL), y secar las capas orgánicas combinadas a través de sulfato de magnesio. Filtrar y concentrar a secado para proveer el título intermediario como un sólido blancuzco (3.04 g, 69%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 265.0(M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.16 (bs, N-H), 7.60 (dd, J = 6.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.5 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 2.2 Hz, 7.9 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

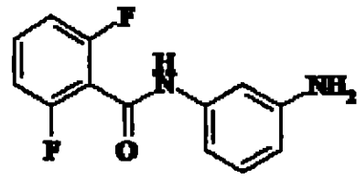
Preparación 2. N-(3-Aminofenilo)-2-cloro-6-fluorobenzamida



Usando un método similar a la Preparación 1, usando 2-cloro-6-fluorobenzoilo cloruro(1.0 g, 3.39 mmol) da el título intermediario (820 mg, 91%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 265.1(M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.42 (bs, N-H), 7.50 (td, J = 6.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

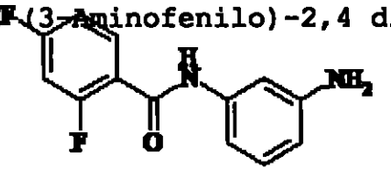
7.34 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.13 (bs, 2H).

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



Usando un método similar a la Preparación 1, usando 2,6-difluorobenzoilo cloruro (1.0 g, 3.59 mmol) da el título intermediario (723 mg, 81%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 248.9 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.44 (bs, N-H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.02 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.14 (bs, 2H).

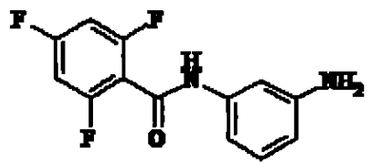
Preparación 4. N-(3-Aminofenilo)-2,4 difluorobenzamida



Usando un método similar a la preparación 1, usando 2,4-difluorobenzoilo cloruro (1.0 g, 3.59 mmol) da el título intermediario (664 mg, 74%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 248.9(M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.08 (bs, N-H), 7.68 (dd, J = 8.1 Hz, 15.1 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 2.5 Hz,

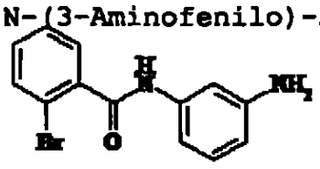
10.2 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 1.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

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



Usando un método similar a la Preparación 1, usando 2,4,6-trifluorobenzoilo cloruro (1.0 g, 3.37 mmol) da el compuesto título (485 mg, 54%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 266.9 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.43 (bs, N-H), 7.34 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (bs, 2H).

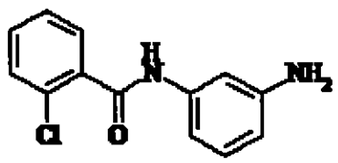
Preparación 6. N-(3-Aminofenilo)-2-bromobenzamida



Usando un método similar a la Preparación 1, usando 2-bromobenzoilo cloruro (1.0 g, 3.11 mmol) da el título intermediario (744 mg, 82%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 293.0 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.14 (bs, N-H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (td, J =

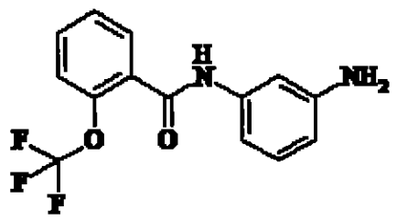
2.5 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

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



Usando un método similar a la Preparación 1, usando 2-clorobenzoilo cloruro (4.0 g, 14.5 mmol) da el título intermediario (2.8 g, 78%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 247.0 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): 10.16 (bs, N-H), 7.54 - 7.39 (m, 4H), 7.06 (bs, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (bd, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (bs, 2H).

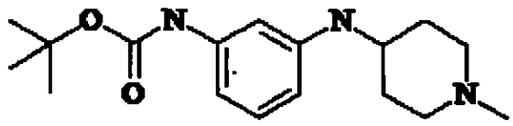
Preparación 8. N-(3-Aminofenilo)-2-trifluorometoxibenzamida



Usando un método similar a Preparación 1, usando 2-

trifluorometoxibenzoilo cloruro (300 mg, 1.01 mmol) da el título intermediario (274 mg, 69%) como una espuma blanca: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 394.2 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.18 (bs, N-H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (bm, 1H), 3.38 - 3.28 (bm, 1H), 3.85 - 3.77 (bm, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 - 2.04 (bm, 4H), 1.57 - 1.46 (bm, 2H).

Preparación 9. (3-(1-Metilpiperidina-4-ilamina)fenilo)ácido carbámico éster ter-butilo

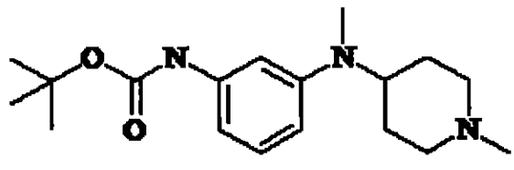


Añadir una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (5.04 g, 23.11 mmol) en cloroformo (100 mL + 100 mL lavar) a una solución de 1,3-fenilenediamina (5.0 g, 46.23 mmol) en cloroformo (100 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Lavar con hidróxido de sodio (1N aq., 200 mL) y separar la capa orgánica. Purificar a través de cromatografía flash (etilacetato/hexanos 1/4 a 1/1) para proveer (3-amino-fenilo)-ácido carbámico éster ter-butilo (4.17 g, 87%).

Combinar (3-aminofenilo)ácido carbámico ter-butilo éster (0.156 g, 0.756 mmol), 1-metilpiperidina-4-uno (0.093 mL,

0.756 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (208 mg, 0.982 mmol), ácido acético (0.043 mL, 0.756 mmol) y diclorometano (8 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Diluir con diclorometano 5 mL) y lavar dos veces con hidróxido de sodio (10 mL 1N aq.). Combinar las capas orgánicas y lavar con NaCl acuoso saturado (10 mL). Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar bajo presión reducida y concentrar a secado. Purificar por cromatografía flash en un cartucho de sílice Biotage® eludiendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y amonio 2N en metanol para dar la base libre del compuesto título. Disolver el residuo en dietiléter y tratar con cloruro de hidrógeno etéreo. Triturar la goma resultante con éter para dar el compuesto título como un sólido blanco: mp 124-5°C; espectro de masa (esprea de iones): m/z = 306.2 (M+1), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (bs, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 6.42 (bs, 1H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.80 (bd, J = 11.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.89 (bs, 2H), 1.52 (s, 9 H).

Preparación 10. (3-(Metilo-(1-metilpiperidina-4-il)amino)fenilo)ácido carbámico ter-butilo éster

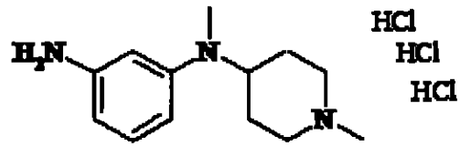


189

189

Combinar (3-(1-metilpiperidina-4-ilamina)fenilo)ácido carbámico ter-butilo éster (Preparación 9, 1.15 g, 3.77 mmol), metanol (15 mL) y formaldehído (37% aq., 0.92 mL, 11.3 mmol). Mezclar a temperatura ambiente por 45 minutos. Enfriar a 0°C. Añadir ácido acético (0.22 mL, 3.77 mmol) y cianoborohidrido de sodio (414 mg, 6.59 mmol). Mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Concentrar a secado. Disolver el residuo en una mezcla 2/1 de acetato de etilo y hexanos (20 mL) y lavar con hidróxido de sodio (1N aq., 2 x 20 mL). Separar la capa orgánica y secar sobre sulfato de magnesio. Filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar a través de cromatografía flash eludiendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y amonio 2M en metanol para proveer el compuesto título (990 mg, 82%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 320.3 (M+1).

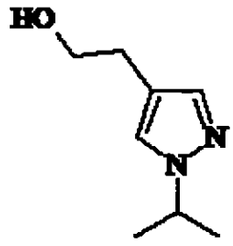
Preparación 11. 1-metilo-4-(N-(3-aminofenilo)-N-metiloamino)piperidina trihidrocloruro



Combinar cloruro de acetilo (5 mL) con metanol seco (10 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Mezclar por 1 hora a 0°C. Añadir una solución de (3-(metilo-(1-metilopiperidina-

4-il)amino)fenilo)ácido carbámico ter-butilo éster (Preparación 10, 990 mg, 3.1 mmol) en metanol (2 mL). Mezclar durante la noche. Concentrar bajo presión reducida. Triturar con dietil éter (1 mL) para proveer el título intermediario (671 mg, 66%): espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 220.3 (M+1). Análisis calculado para $C_{13}H_{24}Cl_3N_3Cl_3$: C, 47.50; H, 7.36; N, 12.78. Encontrado: C, 47.28; H, 7.28; N, 12.46.

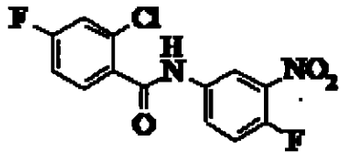
Preparación 12. 4-(2-Hidroxietil) 1-isopropilo-1H-pirazola



Combinar 2,3-dihidrofurano (25 mL, 0.33 mol) y trietilortoformato (93.3 mL, 0.56 mol) y entonces añadir lentamente trifluoruro de boro dietil eterato (2.0 mL, 0.017 mol) mientras se mezcla rápidamente. Permitir que la reacción continúe por 18 horas. Destilar la reacción a 60°C bajo 8 mm de Hg de vacío para remover el exceso de 2,3-dihidrofurano y trietilortoformato. Calentar una porción del residuo remanente (10 g, 45 mmol) en reflujo en 1 N HCl con hidrazina isopropilo (3.4 g, 45 mmol). Después de 2 horas, la temperatura se reduce a 80°C y la reacción se mezcla por 18 horas. Después de que se enfría a temperatura ambiente, la

mezcla es basificada con 1 N NaOH a un pH > 12 y diluida con CH_2Cl_2. Separar y extraer la capa acuosa CH_2Cl_2 (dos veces), combinar las capas orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. La cromatografía en gel de silice, eludiendo con un gradiente de 0-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 provee el título intermediario como un sólido café (3.6 g, 52%). Espectro de masa (esprea de iones): m/z = 155.2 (M+1); ^1H NMR (DMSO, ppm) 7.52 (s, 1H), 7.24 (s,1H), 4.59 (t, J = 5.5, 10.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

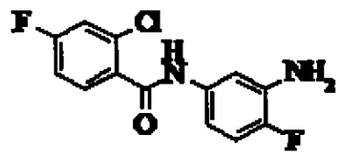
Preparación 13. 2-Cloro-4-fluoro-N-(4-fluoro-3-nitrofenilo)benzamida



Combinar 4-fluoro-3-nitroanilina (1.0 g, 6.4 mmol) con dioxano (20 mL). Tratar la mezcla con 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (1.6 g, 8.3 mmol). Mezclar la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Transferir la mezcla de reacción a acetato de etilo (220 mL), luego lavar sucesivamente con HCl acuoso (1N, 50 mL), NaOH acuoso (1N, 50 mL), NaCl acuoso saturado (50 mL). Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego evaporar el

solvente con presión reducida. Purificar aún más el residuo por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10-30% acetato de etilo en hexanos para obtener el título intermedio (1.7 g, da 85%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 313.0 (M+1).

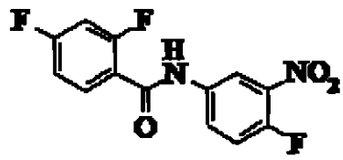
Preparación 14. N-(3-Amino-4-fluorofenilo)-2-cloro-4-fluorobenzamida



Añadir 2-cloro-4-fluoro-N-(4-fluoro-3-nitrofenilo)benzamida (Preparación 11, 1 g, 3.2 mmol) a una solución caliente (55°C) de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.6 g, 16 mmol) en etanol (25 mL). Añadir HCl concentrado (25 mL). Mezclar y calentar la mezcla a 60°C por 30 minutos. Enfriar y entonces basificar la mezcla a pH 14 con NaOH acuoso. Extraer el producto tres veces con acetato de etilo (3 x 150 mL). Combinar las capas orgánicas y secar sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporar el solvente bajo presión reducida. Purificar aún más el residuo por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10-50% de acetato de etilo en hexanos para obtener el titulo intermedio (800 mg, da 89%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 283.0 (M+1).

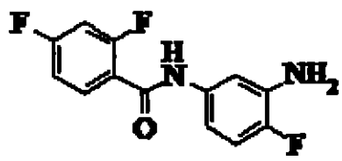
193

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



Usando un método similar a Preparación 13, usando 4-fluoro-3-nitroanilina (1.0 g, 6.4 mmol), dioxano (20 mL), y 2,4-difluorobenzoilo cloruro (1.46 g, 8.3 mmol) da el título intermediario (1.6 g, da 84%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 297.0 (M+1).

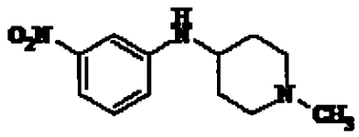
Preparación 16. 2,4-Difluoro-N-(3-amino-4-fluorofenilo)benzamida



Usando un método similar a Preparación 14 usando 2,4-

Difluoro-N-(4-fluoro-3-nitrofenilo)benzamida (Preparación 13) (1.0 g, 3.38 mmol), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.8 g, 16.9 mmol), etanol (25 mL), y HCl concentrado (25 mL), da el título intermediario (803 mg, da 89%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 267.0 (M+1).

Preparación 17. 1-Metilo-4-(3-nitrofeniloamino)piperidina



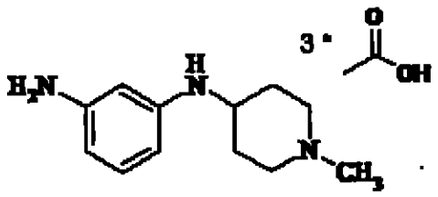
Combinar 3-nitroanilina (25.0 g, 180.0 mmol), 1-metilo-4-piperidona (40.9 mL, 360.0 mmol), y ácido acético (21.7 mL, 360.0 mmol) en 350 mL de dicloroetano. Mezclar a temperatura ambiente por 0.5 horas. Añadir triacetoxiborohidrido de sodio. (76.4 g, 360.0 mmol) en varias porciones, y mezclar la mezcla a temperatura ambiente por dos días. Parar la mezcla de reacción añadiendo $NaHCO_3$ saturado acuoso, y partición entre CH_2Cl_2 y agua. Ajustar la fase acuosa a pH 8, y extraer 3 veces con CH_2Cl_2. Combinar las fracciones orgánicas con NaCl saturado acuoso, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Purificar más aún por cromatografía sobre gel de

sílice, eludiendo con un gradiente de 1-10% de metanol en etilacetato, para obtener el título intermediario (23.8 g, da 56%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 236.2 (M+1); Calculado analíticamente para $C_{12}H_{17}N_3O_2 \cdot 0.3\ H_2O$: Teoría: C, 59.88; H, 7.37; N, 17.45. Encontrado: C, 60.07; H, 7.18; N, 17.09.

Alternativamente, a una solución de 3-nitroanilina (360 g, 2.6 mol) en diclorometano (7.2 L) bajo nitrógeno, añadir triacetoxiborohidrido de sodio (1.38 kg, 6.5 mol) por porción en 1 hora. Luego añadir ácido acético (370 mL, 6.5 mol) a una tasa tal que T_{masa} no exceda 25°C, seguido por 1-metilo 4-piperidona (450g, 3.98 mol), que es introducida sobre 150 minutos, manteniendo la temperatura debajo de 25°C. Mezclar la mezcla a temperatura ambiente por 3 horas. Añadir triacetoxiborohidrido de sodio adicional (280 g, 1.32 mol), ácido acético (74 mL, 1.29 mol), y 1-metilo 4-piperidona (90 g, 0.8 mol) y mezclar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Parar la reacción con agua (4 L), y ajustar el pH a entre 8-9 con 30% de hidróxido de sodio. Extraer las capas orgánicas y lavar la capa acuosa con diclorometano (2 L). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua (1 L), secar sobre $MgSO_4$ (100g) y concentrar (2X). Filtrar la suspensión resultante, lavar con diclorometano (500 mL), y concentrar los filtrados bajo presión reducida (40°C) para proveer 1-metilo-4-(3-nitrofeniloamino)piperidina

cruda (590 g) en una mezcla de agua (5.9 L) e isopropanol (590 mL). Mezclar la mezcla a temperatura ambiente por 5 horas. Filtrar los cristales amarillos resultantes, enjuagar con una mezcla de agua (600 mL) y luego secar bajo presión reducida a temperatura ambiente durante la noche para proveer 1-metilo-4-(3-nitrofeniloamino)piperidina (524 g, da 94%).

Preparación 18. 1-Metilo-4-(3-aminofeniloamino)piperidina triacetato

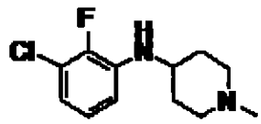


Combinar 1-metilo-4-(3-nitrofeniloamino)piperidina (Preparación 17) (8.2 g, 34.8 mmol), ácido acético (6.3 g, 110 mmol), y paladio sobre carbono (10%, 2.1 g) en 300 mL de etanol. Evacuar el frasco de reacción, cargar con gas H_2 (presión atmosférica) y mezclar a temperatura ambiente por 18 horas. Filtrar a través de celite, enjuagar con etilacetato, y concentrar para proveer 13.1 g del título intermediario, que es típicamente usado en reacciones subsiguientes sin más purificación. Una pequeña muestra de la base amino libre purificada aún más disolviendo la sal de triacetato fue disuelta en metanol, poniéndola en una columna SCX 1 g (mega bond elut®, Varian), y lavando con metanol eluyendo con 2 M NH_3 en metanol, y concentrado en vacío: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 206.2 (M+1); ^1H NMR δ ($CDCl_3$, ppm) 6.93 (t, J = 7.9, 15.8 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.46 (bs, 3H), 3.24 (bs, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

Alternativamente, cargar una botella Parr de 2 L con 1-metilo-4-(3-nitrofeniloamino)piperidina (100 g; 0.425 mol), 10% Pd/C (5 g) y metanol (1 L). Mover la mezcla en la noche bajo una presión inicial de hidrógeno de 4 atm, manteniendo a la temperatura debajo de 35 ° C. Filtrar el catalizador y lavar con metanol (100 mL). Concentrar los filtrados bajo presión reducida para proveer 1-metilo-4-(3-aminofeniloamino)piperidina como un aceite rojo (95.7 g, da

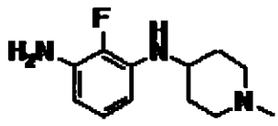
00%) que se cristaliza cuando se deja a temperatura ambiente.

Preparación 19. 1-Metilo-4-(3-cloro-2-fluorofeniloamino)piperidina



Combinar 3-cloro-2-fluoroanilina (4.37 g, 30 mmol), 1-metilopiperidina-4-uno (3.39 g, 30 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (5.26 g, 33 mmol), y ácido acético (5.4 g, 90 mmol) y mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Partir la mezcla de reacción entre diclorometano y NaCl saturado acuoso conteniendo NH_4OH, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de silice (110 g), usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 2.34 g del compuesto título (da 32%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 243 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 6.88 (ddd,1H), 6.63 (ddd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 3.85 (br d, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.53 (m , 2H). (Archivo: mn4-b6k-284-2)

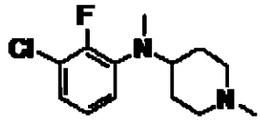
Preparación 20. 2-Fluoro-N-(1-metilopiperidina-4-il)benceno-1,3-diamina



Combinar 1-metilo-4-(3-Cloro-2-fluorofeniloamino)piperidina (Preparación 19) (0.439 g, 1.8 mmol), benzofenona imina (0.393 g), $Pd_2(dba)_3$ (4.1 mg), 2-(diciclohexilofosfino)bifenilo (4.7 mg), y t-butóxido de sodio (0.242 g) con tolueno (5 mL) y calentar en reflujo durante la noche. Disolver la mezcla de reacción en metanol y filtrar a través de una columna SCX (10 g), lavar con metanol, eluir el producto con 2 M NH_3 en metanol, evaporar el solvente, y purificar más aún en una columna de gel de sílice (35 g), usando diclorometano-2M NH_3 en gradiente de metanol) para dar 1-metilo-4-(3-bencidrildeneamino- 2-fluorofeniloamino)piperidina (0.372 g). Añadir 1N HCl (2 mL) a una solución del intermediario bencidrildenil en THF (10 mL) y mezclar a temperatura ambiente por 30 minutos. Basificar con NH_4OH, extraer con acetato de etilo, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (10 g) usando un gradiente de

diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar el título intermediario (0.08 g): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 224 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 6.75 (ddd,1H), 6.12 (m, 2H), 3.70 (br d, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.53 (m , 2H).

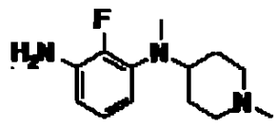
Preparación 21. 1-Metilo-4-(N-(3-cloro-2-fluorofenilo)metiloamino)piperidina



Mezclar 1-metilo-4-(3-cloro-2-fluorofeniloamino)piperidina (Preparación 19) (0.961 g), formaldehído (37%) (0.973 g), cianoborohidrido de sodio (0.917 g) y ácido acético (1.66 g) en metanol (50 mL) y mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Añadir formaldehído (37%) (0.973 g), cianoborohidrido de sodio (0.917 g) y ácido acético (2 mL) y mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Partir la mezcla de reacción entre diclorometano y NaCL saturado acuoso, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice, usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en

metanol para dar 1.06 g del título intermediario.

Preparación 22. 1-Metilo-4-(N-(3-amino-2-fluorofenilo)metiloamino)piperidina

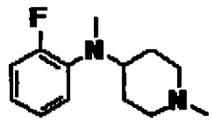


Calentar una mezcla de 1-metilo-4-(N-(3-cloro-2-fluorofenilo)metiloamino)piperidina (Preparación 21) (0.77 g), benzofenona imina (0.652 g), $Pd_2(dba)_3$ (6.9 mg), BINAP racémico (7.9 mg) y t-butóxido de sodio (0.404 g) en tolueno (10 mL) por 44 horas. Diluir la mezcla de reacción con metanol, cargar en una columna SCX (10 g), lavar con metanol, eluir el producto con 2M NH_3 en metanol, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (110 g), usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 0.21 g de 1-metilo-4-(N-(3-bencidrilidenilamino-2-fluorofenilo)metiloamino)piperidina.

Añadir 2 mL de 1N HCl a una solución de la diamina (0.21 g) y mezclar por 30 minutos, basificar con NH_4OH, extraer con

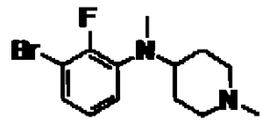
acetato de etilo, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (10 g), usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 44 mg del título intermediario.

Preparación 23. 1-Metilo-4-(N-(2-fluorofenilo)metiloamino)piperidina



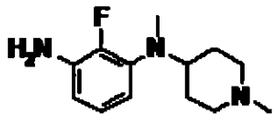
Mezclar 1-bromo-2-fluorobenceno (3.50 g), 1-metilo-4-(metiloamino)piperidina (2.56 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.366 g), BINAP racémico (0.498 g) y t-butóxido de sodio (2.70 g) en tolueno (40 mL), y calentar a reflujo por dos días. Filtrar a través de una cama Celite, partir entre diclorometano y NaCl saturado acuoso, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (35 g) usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 1.1 g del título intermediario.

Preparación 24. 1-Metilo-4-(N-(2-fluoro-3-bromofenilo)metiloamino)piperidina



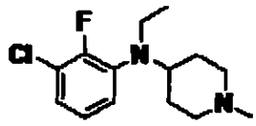
Añadir n-butilo de litio (1.6 M in hexanos, 4.3 mL) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilo-piperidina (0.97 g) en THF (10 mL) a -78°C y mezclar por 30 minutos. Añadir una solución de 1-metilo-4-(N-(2-fluorofenilo)metilamino)piperidina (Preparación 23, 1.02 g) en THF (10 mL) en porciones y mezclar por 10 minutos. Añadir 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (1.50 g) en THF (10 mL) en gotas y mezclar por 1 hora. Remover el baño de enfriamiento y mezclar por 30 minutos. Partir entre acetato de etilo y NaCl saturado acuoso, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (110 g), usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 0.49 g del título intermediario.

Preparación 25. 1-Metilo-4-(N-(2-fluoro-3-aminofenilo)metiloamino)piperidina



Mezclar 1-metilo-4-(N-(2-fluoro-3-bromofenilo)metiloamino)piperidina (Preparación 24, 0.42 g), Benzofenona imina (0.303 g), $Pd_2(dba)_3$ (25 mg), BINAP racémico (35 mg) t-butóxido de sodio (0.187 g) en tolueno (10 mL) y calentar a reflujo por 3 horas. Diluir la mezcla de reacción con metanol (5 mL), cargar en una columna SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con 2M NH_3 en metanol, evaporar y purificar más aún en una columna de gel de sílice (10 g). usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 0.44 g del título intermediario.

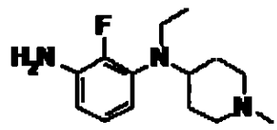
Preparación 26. 1-Metilo-4-(N-(2-fluoro-3-clorofenilo)etilamino)piperidina



Añadir acetaldehído (0.817 g) a una solución de 1-metilo-4-(3-cloro-2-fluorofeniloamino)piperidina (Preparación 19) (0.45 g), cianoborohidrido de sodio (0.123 g) y ácido trifluoroacético (0.633 g) en metanol (20 mL) y calentar en un tubo sellado a 80°C por tres días. Cargar en una columna SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con 2M NH_3 en metanol, evaporar y purificar más aún en una columna de gel de sílice

(35 g), usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 0.50 g del título intermediario como un aceite incoloro: espectro de masas (esprea eléctrica) m/z = 271 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 6.94 (m, 3H), 3.14 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.84 (br d, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 0.95 (t, J= 7.0 Hz, 3H).

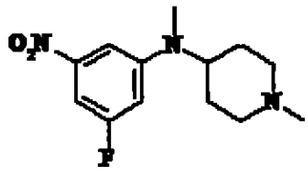
Preparación 27. 1-Metilo-4-(N-(2-fluoro-3-aminofenilo)etilamino)piperidina



Mezclar 1-metilo-4-(N-(2-fluoro-3-clorofenilo)etilamino)piperidina (Preparación 26) (0.367 g), benzofenona imina (0.295 g), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (32 mg), y t-butóxido de sodio (0.182 g) en tolueno (10 mL) y calentar a reflujo por tres días. Diluir con metanol (5 mL), 30 minutos después de añadir 2 mL de 5N HCl, cargar en una columna SCX (10 g), lavar con metanol, eluir el producto con 2M NH_3 en metanol, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (35 g), usando un gradiente de diclorometano-2M NH_3 en metanol para dar 39 mg del compuesto título: espectro de masas (esprea eléctrica)

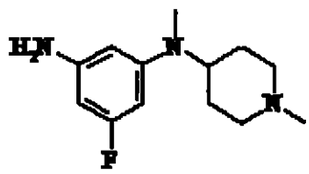
m/z = 252 (M+1).

Preparación 28. 1-Metilo-4-(N-(3-nitro-5-fluorofenilo)metiloamino)piperidina



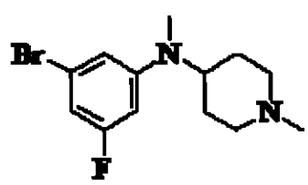
Combinar 1,3-difluoro-5-nitro-benceno (1.78 mL, 15.7 mmol), 1-metilo-4-(metiloamino)piperidina (2.74 mL, 18.85 mmol), acetato de sodio (2.45 g, 29.8 mmol) y etanol absoluto (10 mL) en un tubo sellado. Calentar y mezclar a 100°C por 16 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y poner en agua (100 mL). Extraer con acetato de etilo (2x100 mL). Lavar capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (100 mL), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar residuo por cromatografía flash de gel de sílice eludiendo con 10%(2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para obtener 0.06 g (1.4%) del título intermediario: ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

Preparación 29. 1-Metilo-4-(N-(3-amino-5-fluorofenilo)metiloamino)piperidina



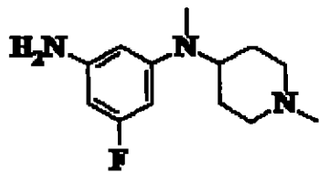
Combinar 1-metilo-4-(N-(3-nitro-5-fluorofenilo)metiloamino)piperidina (Preparación 28) (0.06 g, 0.22 mmol), polvo de hierro (0.06 g, 1.12 mmol), metanol (5 mL) y 1M HCl (0.22 mL, 0.22 mmol), mezclar y calentar a reflujo por 18 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo (50 mL), y añadir 1N de solución de hidróxido de sodio hasta que es básico (pH = 9). Separar capa orgánica, lavar con solución acuosa saturada NaCl, secar sobre sulfato de sodio, filtrar, y concentrar para obtener 0.036 g (69%) del título intermediario: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 5.9 (m, 1H), 5.7 (m, 2H), 3.6 (bs, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

Preparación 30. 1-Metilo-4-(N-(3-bromo-5-fluorofenilo)metiloamino)piperidina



Combinar 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (5.0 g, 19.7 mmol), 1-metilo-4-(metiloamino)piperidina (2.58 mL, 17.7 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0.49 g, 0.79 mmol), t-butóxido de sodio (2.57 g, 27.58 mmol) y tolueno (100 mL), mezclar y calentar a 80°C . Después de 10 minutos, añadir $Pd_2(dba)_3$ (0.49 g, 0.79 mmol). Después de 3 horas a 80°C, enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo (100 mL) y lavar con agua (50 mL). Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar a un aceite. Purificar el residuo por cromatografía flash de gel de sílice eludiendo con 10% (2M NH_3-metanol) en CH_2Cl_2 para obtener 2.95 g (55%) del título intermediario: ^1H NMR ($CDCl_3$): 6.6 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

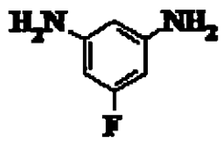
Preparación 31. 1-Metilo-4-(N-(3-amino-5-fluorofenilo)metiloamino)piperidina



Combinar 1-metilo-4-(N-(3-bromo-5-fluorofenilo)metiloamino)piperidina (Preparación 30, 2.90g,

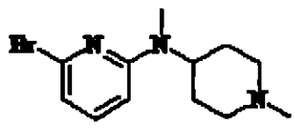
9.63 mmol), benzofenona imina (1.94 mL, 11.55 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0.24 g, 0.39 mmol), t-butóxido de sodio (1.26 g, 13.48 mmol), y tolueno (60 mL), mezclar y calentar a 80°C. Después de 10 minutos, añadir $Pd_2(dba)_3$ (0.17 g, 0.19 mmol). Después de 3 horas a 80°C, enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo (100 mL) y lavar con agua (50 mL). Separar capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Disolver este material en tetrahidrofurano (120 mL) y tratar con 1 M de solución acuosa de ácido hidroclorhídrico (40 mL). Después de mezclar a temperatura ambiente por 1 hora, añadir 2M de solución de hidróxido de sodio hasta que es básico (21 mL). Extraer con acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavar capa orgánica con solución NaCl saturada acuosa (75 mL), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar a un aceite. Purificar residuo por cromatografía flash de gel de sílice eludiendo con 10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para obtener 1.96 g (86%) del compuesto título.

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



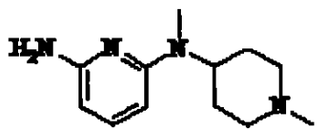
Añadir 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (5.078 g, 20 mmol), benzofenona imina (8.700 g, 48 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (366 mg, 0.4 mmol), BINAP (747 mg, 1.2 mmol) y t-butóxido de sodio (4.998 g, 52 mmol) a tolueno (100 mL). Calentar la mezcla de reacción a 80°C por 15 horas. Parar la reacción con solución saturada $NaHCO_3$. Extraer la mezcla con etilacetato tres veces. Lavar las capas orgánicas combinadas con solución saturada NaCl, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar para dar un residuo. Disolver el residuo en THF (80 mL), añadir HCL 5N (14 mL), y calentar por 2 horas. Diluir la mezcla de reacción con 0.1 N HCl y extraer con etilacetato/ hexanos (1:2) dos veces. Lavar la capa orgánica combinada una vez con 0.1 N HCl, combinar las capas acuosas, ajustar a pH>11 con 5N NaOH. Extraer la mezcla turbia con CH_2Cl_2 tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar para dar un aceite de color naranja. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eludiendo con 30-60% de etilacetato en hexanos para obtener el título intermediario como un aceite amarillo (1.955 g, 77%), espectro de masa (esprea de iones): m/z = 127.1 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 5.82 (m, 3H), 3.67 (s, br, 2H).

Preparación 33. 1-Metilo- 4-(N-(6-bromopiridina-il)metiloaminopiperidina



Disolver 2,6-dibromopiridina (5.0 g, 21.1 mmol), (□)-BINAP (1.09 g, 1.76 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (805 mg, 0.88 mmol) en tolueno (50 mL). Mezclar y añadir 1-metilo-4-(metiloamino)piperidina (2.56 mL, 17.6 mmol) seguido por t-butóxido de sodio (2.37 g, 24.6 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 80°C por 40 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y partir entre acetato de etilo y agua. Separar la capa orgánica, y extraer la capa acuosa con diclorometano (2 x 50 mL). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre $MgSO_4$, filtrar y concentrar en vacío. Cargar residuo en una columna SCX y lavar con metanol. Eluir con 2M amonio en metanol y concentrar en vacío. Purificar aún más el producto por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2%-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el título intermediario (632 mg, 13%): espectro de masa (esprea de iones): m/z 286.0 (M+1); ^1H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.25 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

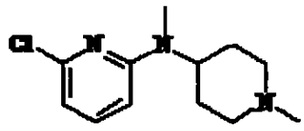
Preparación 34. 1-Metilo- 4-(N-(6-aminopiridina-il)metiloaminopiperidina



Mezclar 1-metilo- 4-(N-(6-bromopiridina-il)metiloaminopiperidina (1.02 g, 3.59 mmol) (Preparación 33), (□)-BINAP (224 mg, 0.36 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (164 mg, 0.18 mmol) en tolueno (20 mL). Añadir benzofenona imina (723 µL, 4.31 mmol) y ter-butóxido de sodio (483 mg, 5.03 mmol) a la reacción y calentar a 80°C por 19 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y partir entre etil acetato y agua. Separar la capa orgánica, y extraer la capa acuosa con diclorometano (2 x 50 mL). Combinar los extractos orgánicos, secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar en vacío. Disolver el residuo en 50 mL de 1:1 THF /H_2O y tratar con 50 mL de HCl 1N acuoso por 2 horas. Cargar la solución a una columna SCX, y lavar sucesivamente con 1:1 THF/H_2O, metanol, y finalmente con 2M amonio en metanol. Concentrar el lavado básico en vacío, y purificar el residuo por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2%-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el título intermediario (459 mg,

58%): espectro de masa (esprea de iones): m/z =221.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{12}H_{20}N_4 \cdot 0.1\ CH_2Cl_2$: C, 63.51; H, 8.90; N, 24.49. Encontrado: C, 63.42; H, 8.56; N, 24.25.

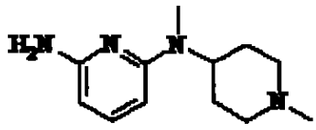
Preparación 35. 1-Metilo-4-(N-(6-cloropiridina-2-il)metiloamino)piperidina



Disolver 1-metilo-4-(metiloamino)piperidina (10 mL, 68.8 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y enfriar a -78°C. Añadir lentamente n-butillitio(1.6 N en hexano, 43 mL, 68.8 mmol) a la mezcla de reacción y mezclar a -78°C por 30 minutos. Calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y mezclar por 30 minutos. Luego enfriar la mezcla de reacción a -78°C y añadir 2,6-dicloropiridina (11.2 , 75.7 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). Mezclar la mezcla de reacción a -78°C a 15 minutos, calentar a temperatura ambiente, y luego calentar a 60°C por 19 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y partir entre acetato de etilo y agua. Separar la capa orgánica y extraer la capa acuosa con diclorometano (2 x 50 mL). Combinar extractos orgánicos, secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar en vacío. Purificar el

residuo por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2%-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el título intermediario (11.91 g, 72%): espectro de masa (esprea de iones): m/z =240.1 (M+1); ^1H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.34 (t, J = 7.6, 16.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

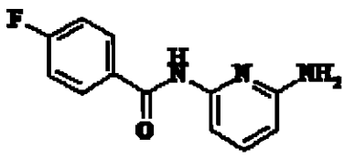
Preparación 36. 1-Metilo-4-(N-(6-aminopiridina)metiloamino)piperidina



Poner 1-metilo-4-(N-(6-cloropiridina-2-il)metiloamino)piperidina (Preparación 35, 1.62 g, 6.76 mmol), (±)-BINAP (420 mg, 0.68 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (310 mg, 0.34 mmol) en tolueno (15 mL). Añadir benzofenona imina (1.36 mL, 8.11 mmol) y ter-butóxido de sodio (910 mg, 9.46 mmol) a la reacción y calentar a 80°C por 20 horas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y partir entre acetato de etilo y agua. Separar la capa orgánica, y extraer la capa acuosa con diclorometano (2 x 50 mL). Combinar los extractos

orgánicos, secar $MgSO_4$, filtrar y concentrar en vacío. Cargar el residuo en una columna SCX, lavar con metanol eluir con 2M amonio en metanol, y concentrar en vacío. Disolver el residuo en 50 mL de 1:1 THF/H_2O y tratar con 50 mL de 1N HCl por dos horas. Cargar la solución a una columna SCX y lavar sucesivamente con 1:1 THF/H_2O, metanol, y finalmente con 2M amonio en metanol. Concentrar el lavado básico en vacío, y purificar el residuo por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2%-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el título intermediario (1.38 g, 93%): espectro de masa (esprea de iones): m/z =221.1 (M+1); ^1H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.23 (t, J = 9.2, 17.2 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (bs, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

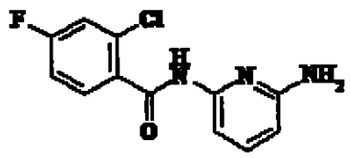
Preparación 37. N-(6-Aminopiridina-2-il)-4-fluorobenzamida



Combinar trietilamina (15.8 mL, 111.0 mmol) y 2,6-diaminopiridina (6.5 g, 59.6 mmol) en dioxano (200 mL). Añadir 4-fluorobenzoilo cloruro (5.46 mL, 44.7 mmol) en pequeños incrementos. Después de la adición completa, mezclar

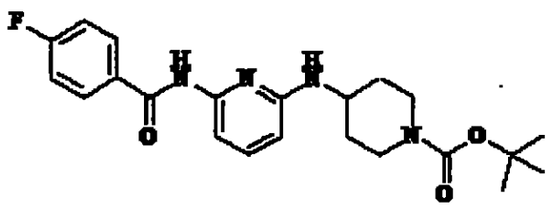
a temperatura ambiente por 18 horas. Poner en agua y diluir con acetato de etilo y agua. Separar y extraer dos veces las capas acuosas con CH_2Cl_2, combinar las fracciones orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Usar cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0%-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el titulo intermediario (8.91 g, 86.3%): espectro de masa (esprea de iones): m/z =232.3 (M+1); Análisis calculado para $C_{12}H_{10}N_3OF \cdot 0.1\ H_2O$: C, 61.85; H, 4.41; N, 18.03. Encontrado: C, 61.75; H, 4.08; N, 17.66.

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



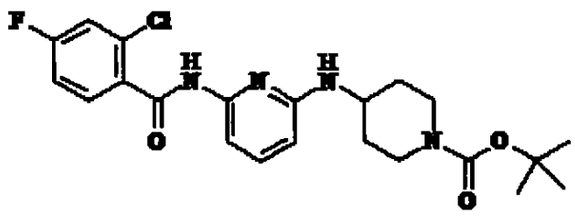
Usando un método similar a Preparación 37, usando 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro, da el título intermediarios con un sólido de color arenoso: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 266.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{12}H_9N_3OClF$: C, 54.25; H, 3.41; N, 15.82. Encontrado: C, 53.98; H, 3.23; N, 15.54.

Preparación 39. 4-(6-(4-Fluorobenzoiloamino)piridina-2-ilamina)piperidina-1-ácido carboxílico-éster de t-butilo



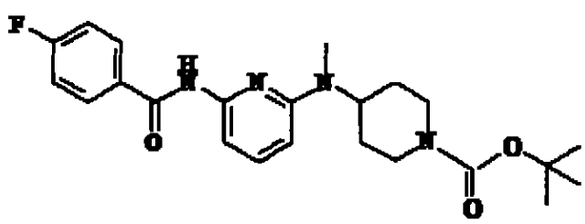
Poner N-(6-aminopiridina-2-il)-4-fluorobenzamida (Preparación 37) (2 g, 8.3 mmol) y 1-boc-4-piperidona (15.0 g, 83 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL). Mezclar por 1 hora, entonces añadir triacetoxiborohidrido de sodio (4.38 g, 20.8 mmol). Después de mezclar por 36 horas, parar con 1N NaOH y diluir con CH_2Cl_2. Separar y extraer la capa acuosa dos veces con CH_2Cl_2, combinar las orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Tomar el residuo en CH_2Cl_2, y poner en dos columnas SCX 10 g. Lavar las columnas sucesivamente con CH_2Cl_2 y luego con metanol. Eluir el producto con 2M NH_3 en metanol. Concentrar y usar cromatografía en gel de sílice, eludiendo con un gradiente de 0-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2) para dar el título intermediario 3.11 g (90%): espectro de masa (esprea de iones): m/z 415.4 (M+1); mp 82.7°C.

Preparación 40. 4-(6-(2-Cloro-4-fluorobenzoiloamino)piridina-2-ilamina)piperidina-1-ácido carboxílico éster de ter-butilo



Usando un método similar a Preparación 39, usando N-(6-aminopiridina-2-il)-2-cloro-4-fluorobenzamida (Preparación 38, 2.0g, 7.5mmol), da el título intermediarios con un sólido blanco: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 449.4 (M+1); mp 82.0°C.

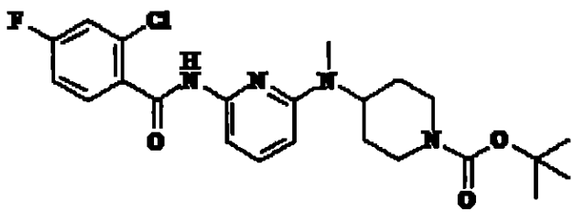
Preparación 41. 4-((6-(4-Fluorobenzoiloamino)piridina-2-il)metiloamino)piperidina-1-ácido carboxílico éster de ter-butilo



Poner 4-(6-(4-fluorobenzoiloamino)piridina-2-ilamina)piperidina-1-ácido carboxílico éster de t-butilo (Preparación 39) (3.1 g, 7.4 mmol) y formaldehído (37% en agua) (6.1 mL, 74 mmol) en metanol (10 mL) y mezclar por 36 horas. Añadir cianoborohidrido de sodio (2.3 g, 37.0 mmol) y

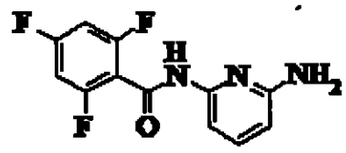
mezclar por dos horas. Parar la reacción con 1N NaOH y diluir con CH_2Cl_2. Separar y extraer la capa acuosa dos veces con CH_2Cl_2, y una vez con 3:1 $CHCl_3$: isopropanol. Combinar las fracciones orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Usar cromatografía en gel de sílice, eludiendo con un gradiente de 0-10% (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para dar el título intermediario (0.97 g, 30.6%): espectro de masa (esprea de iones): m/z =429.4 (M+1); mp 77.7°C.

Preparación 42. 4-((6-(2-Cloro-4-fluorobenzoiloamino)piridina-2-il)metiloamino)piperidina-1-ácido carboxílico éster de ter-butilo



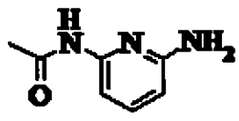
Usando un método similar a Preparación 41, usando 4-(6-(2-cloro-4-fluorobenzoiloamino)piridina-2-ilamina)piperidina-1-ácido carboxílico éster de t-butilo(Preparación 40, 2.11g, 4.6 mmol), da el título intermediario como un sólido blanco: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 463.3 (M+1); mp 79.1°C.

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



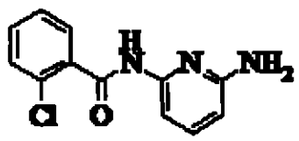
Combinar 2,4,6-trifluorobenzoilo cloruro (3.891 g, 20 mmol), 2,6-diaminopiridina (6.548 g, 60 mmol) y dioxano (25 mL) y mezclar por 1 hora a temperatura ambiente seguido por calentar a 40°C en la noche. Diluir la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (100 mL), y lavar con solución 0.1 N NaOH. Extraer la capa acuosa tres veces con CH_2Cl_2. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar a un residuo. Usar cromatografía en gel de sílice, eludiendo con un gradiente de 40-50% etilacetato en hexanos da el título intermediario (3.95 g, 74%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 267.9 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm):8.28 (s, br, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

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



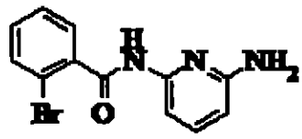
Disolver 2,6-diaminopiridina (9.822 g, 90 mmol) en dioxano (100 mL) y enfriar a 0°C. Añadir cloruro de acetilo (2.355 g, 2.1 mL, 30 mmol) lentamente y mezclar por 1 hora a 0°C. Remover el baño de hielo y mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Parar la mezcla de reacción con solución saturada $NaHCO_3$, extraer con etilacetato tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar para dar un sólido. La cromatografía en gel de sílice, eludiendo con un gradiente de 60-70% de etilacetato en hexanos, da el título intermediario (3.45 g, 76%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 152.1 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.49 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 4.31 (s, br, 2H), 2.19 (s, 3H).

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



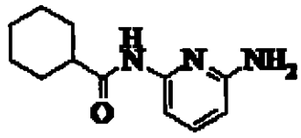
Usando un método similar a Preparación 44, usando 2-clorobenzoilo cloruro (875 mg, 5.0 mmol) da el título intermediario como un sólido blanco (1.172 g, 95%): espectro de masa (esprea de iones) m/z = 247.9 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.37 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 6.31 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

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



Usando un método similar a Preparación 44, usando 2-bromobenzoilo cloruro (1.097 g, 5.0 mmol) da el título intermediario como un sólido blanco (1.445 g, 99%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 291.9 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.27 (s, br, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.36 (s, br, 2H).

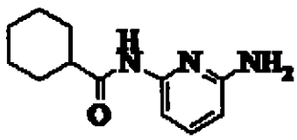
Preparación 46. Ciclohexano ácido carboxílico (6-aminopiridina-2-il)amida



Usando un método similar a Preparación 44, usando ciclohexanocarbonil cloruro (733 mg, 5.0 mmol) da el título intermediario como un sólido blanco (1.137 g, 100%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 242.0 (M+Na); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.40 (s, br, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.66 (1H),

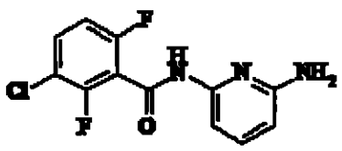
1.46 (2H), 1.20 (m, 3H).

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



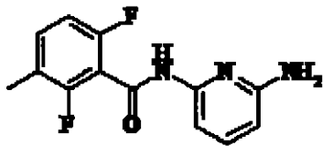
Disolver 2,6-diaminopiridina (1.3 g, 12 mmol) en dioxano (30 mL). Añadir 2-cloro-6-fluorobenzoilo cloruro (768 mg, 4 mmol). Mezclar bajo nitrógeno (40°C, 64 horas): Transferir la mezcla de reacción a acetato de etilo (150 mL). Lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio (80 mL). Secar sobre sulfato de sodio anhidro. Remover el solvente bajo presión reducida y limpiar por medio de cromatografía (gel de sílice, 10% etilacetato/hexanos) para dar el título intermediario (820 mg, da 78%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 266.0 (M+1).

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



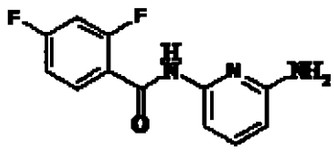
Usando un método similar a Preparación 48, usando 3-cloro-2,6-difluorobenzoilo cloruro (840 mg, 4 mmol) da el título intermediario (761 mg, da 67%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 284.0 (M+1).

Preparación 50. N-(6-Aminopiridina-2-il)-2,6-difluoro-3-metilobenzamida



Usando un método similar a Preparación 48, usando 2,6-difluoro-3-metilobenzoilo cloruro (760 mg, 4 mmol) da el título intermediario (669 mg, da 64%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 264.1 (M+1).

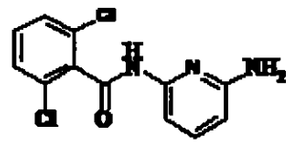
Preparación 51. N-(6-Aminopiridina-2-il)-2,4-difluorobenzamida



Usando un método similar a Preparación 48, usando 2,4-difluorobenzoilo cloruro (704 mg, 4 mmol, mezclar a 25°C por 16 horas) da el título intermediario (625 mg, da 63%):

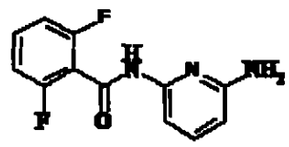
espectro de masa (esprea de iones): m/z = 250.0 (M+1).

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



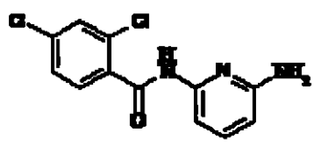
Usando un método similar a Preparación 48, usando 2,6-diaminopiridina (2.6 g, 24 mmol), dioxano (75 mL), y 2,6-diclorobenzoilo cloruro (1.68 g, 8 mmol) (mezclar a 25°C por 16 horas) da el título intermediario(1.5 g, da 66%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 282.0 (M+1)

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



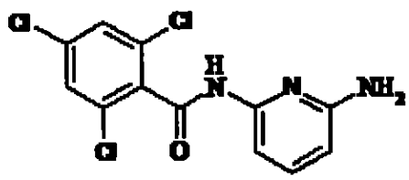
Usando un método similar a Preparación 48, usando 2,6-diaminopiridina (2.6 g, 24 mmol), dioxano (75 mL), y 2,6-difluorobenzoilo cloruro (1.4 g, 8 mmol) (mezclar a 25°C por 16 horas), da el título intermediario (1.5 g, da 75%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 250.1 (M+1).

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



Usando un método similar a Preparación 48, usando 2,4-diclorobenzoilo cloruro (838 mg, 4 mmol) (mezclar a 0-25°C por 16 hr.), da el título intermediario (621 mg, da 56%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 282.0 (M+1).

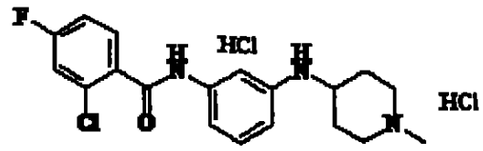
Preparación 55. N-(6-Aminopiridina-2-il)-2,4,6-triclorobenzamida



Usando un método similar a Preparación 48, usando 2,6-diaminopiridina (2.6 g, 12 mmol), dioxano (80 mL), y 2,4,6-triclorobenzoilo cloruro (1.95g, 8 mmol) (mezclar a 0-25°C por 16 hr.) da el título intermediario (1.0 g, da 39%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 316.0 (M+1).

Ejemplos

Ejemplo 1. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Combinar 2-cloro-4-fluoro-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 1, 200 mg, 0.756 mmol), 1-metilopiperidina-4-uno (0.093 mL, 0.756 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (208 mg, 0.982 mmol), ácido acético (0.043 mL, 0.756 mmol) y diclorometano (8 mL). Mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Diluir con diclorometano (5 mL) y lavar dos veces con hidróxido de sodio (10 mL, 1N acuoso). Combinar las capas orgánicas y lavar con NaCl saturado acuoso (10 mL). Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar bajo presión reducida y concentrar a secado. Purificar por cromatografía flash en un cartucho de sílice Biotage® eludiendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y amonio 2N para dar la base libre del compuesto título. Triturar la goma resultante con éter para dar el compuesto título como un sólido blanco (31 mg): mp 180°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 362.1(M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.23 (bs, 1H), 7.19 (dd, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J

= 7.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.68 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 3.36 (bs, 1H), 2.92 - 2.81 (bm, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.82 - 2.17 (bm, 2H), 2.10 (bd, J = 13.0 Hz, 2H), 1.64 - 1.51 (bm, 2H). Análisis calculado para $C_{19}H_{23}Cl_3FN_3O$: C, 51.95; H, 5.39; N, 9.57. Encontrado: C, 52.03; H, 5.46; N, 9.17.

Alternativamente, a una solución de 1-metilo-4-(3-aminofeniloamino)piperidina (92 g, 17mmol) y trietilamina (156 mL, 39 mmol) en THF seco (1 L), se añade por goteo 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (3.6 g, 18.6 mmol), bajo nitrógeno, sobre 1 hora, manteniendo la T_{masa} entre 20°C y 26°C. Agitar la suspensión a temperatura ambiente por 1 hora. Parar la mezcla de reacción con agua (100 mL), y 30% NaOH (40 mL) para obtener una solución bifásica. Extraer con metil t-butilo éter (500 mL), lavar la capa orgánica con agua (100 mL), secar sobre $MgSO_4$, y concentrar bajo presión reducida para obtener 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida como sólido amorfo. Suspender el sólido con metil t-butilo éter (400 mL) y calentar la mezcla bajo reflujo por dos horas. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, añadir ciclohexano (100 mL), y metil t-butilo éter (250 mL). Filtrar los cristales resultantes, lavar con metil t-butilo éter (160 mL) y secar bajo presión reducida a 50°C durante la noche para obtener 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-

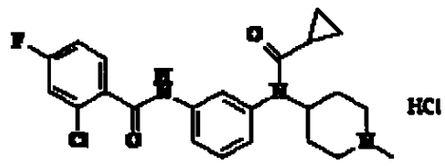
ilamina)fenilo)benzamida como un polvo sólido (123 g, da 76%).

Ejemplo 1A. 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida sal de fumarato.

Se añade ácido fumárico (170 mg; 1.46 mmol) a una suspensión de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida (base libre de Ejemplo 1, 500 mg, 1.38 mmol) en isopropanol (5 mL) a temperatura ambiente. La suspensión es calentada bajo reflujo por 1 hora, enfriada a temperatura ambiente y agitada posteriormente por dos horas. Los cristales son filtrados, lavados con isopropanol (2 x 0.5 mL) y secados bajo presión reducida a 40°C para dar un sólido blanco (665mg, da 100%). Estos cristales (100 mg; 0.21 mmol) son resuspendidos en agua (1 mL), y mezclados a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de mezclarlos, la suspensión se vuelve una solución naranja homogénea (después de cerca de 5 minutos) y luego aparecen cristales finos (después de cerca de 10 minutos). La mezcla es agitada posteriormente durante la noche. La suspensión es entonces filtrada, el sólido lavado con agua (0.1 mL) y secado bajo presión reducida para dar el compuesto título como un sólido puro blanco (76 mg, da 76%).

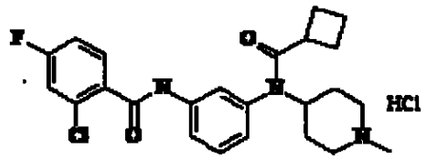
Ejemplo 2. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(N-ciclopropilocarbonil-N-

(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida hidrocloruro



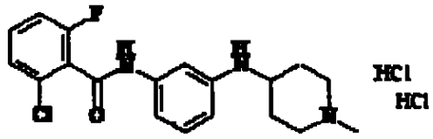
Combinar 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro (Ejemplo 1, 48 mg, 0.134 mmol), dioxano (1 mL) y cloruro de ciclopropilcarbonil (0.013 mL, 0.148 mmol). Mover y calentar (106°C) en un Bloque de Reacción J-Kem® Reaction Block por dos horas. Cargar a una columna SCX (varian) y eluir con 2M amonio metanol para dar la base libre del compuesto título (54 mg, 93%). Siguiendo un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 1 da el compuesto título como un sólido blanco (47 mg): mp 133-6°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 430.1 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 8.31 (bs, N-H), 7.76 (dd, J = 6.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 2.4 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 2.80 (bd, J = 11.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (td, J = 2.2 Hz, 12.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.69 (bm, 2H), 1.59 - 1.37 (bm, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 0.99 - 0.89 (bm, 2H), 0.56 (bd, J = 7.4 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{23}H_{26}Cl_2FN_3O_2 \cdot 0.8H_2O$: C, 57.46; H, 5.79; N, 8.74. Encontrado: C, 57.16; H, 5.73; N, 8.70.

Ejemplo 3. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(N-ciclobutanocarbonil-N-(1-metilopiperidina-4-il))amino)fenilo)benzamida hidrocloruro



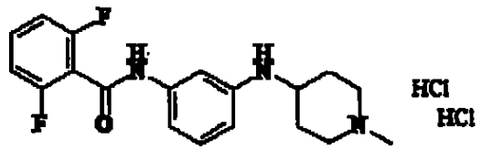
Usando un método similar al Ejemplo 2, usando ciclobutilocarbonil cloruro (0.017 mL, 0.148 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre, 46 mg, 78%; hidrocloruro, 30 mg): espectro de masa (base libre, esprea de iones): espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 444.2 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 8.29 (bs, N-H), 7.77 (dd, J = 6.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (bs, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.4 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.56 (tt, J = 4.2 Hz, 12.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 5H), 2.06 (td, J = 2.1 Hz, 12.1 Hz, 2H), 1.82 - 1.64 (bm, 6H), 1.54 - 1.32 (bm, 2H). Análisis calculado para $C_{24}H_{28}Cl_2FN_3O_2 \cdot 1.0H_2O$: C, 57.83; H, 6.07; N, 8.43. Encontrado: C, 57.77; H, 5.97; N, 8.36.

Ejemplo 2. 2-Cloro-6-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



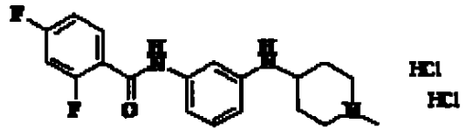
Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-fluoro-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 2, 300 mg, 1.133 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 358 mg, 87%; dihidrocloruro 415 mg): mp 192-4°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 362.0 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.41 (bs, N-H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.13 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 0.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.1 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.69 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 3.35 (bs, N-H), 2.88 - 2.80 (bm, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (bt, J = 11.2 Hz, 2H), 2.12 - 2.05 (bm, 2H), 1.61 - 1.50 (bm, 2H). Análisis calculado para $C_{19}H_{23}Cl_3FN_3O$: C, 52.49; H, 5.33; N, 9.66. Encontrado: C, 52.24; H, 5.43; N, 9.27.

Ejemplo 5. 2,6-Difluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



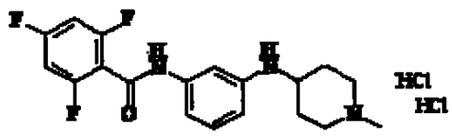
Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 2,6-difluoro-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 3, 300 mg, 1.208 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 355 mg, 85%; dihidrocloruro 411 mg): mp 198°C (dec); espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 346.0 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.55 (bs, N-H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 8.1 Hz, 1H), 3.34 (bs, N-H), 2.83 (bd, J = 11.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (bt, J = 11.6 Hz, 2H), 2.08 (bd, J = 12.7 Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H). Análisis calculado para $C_{19}H_{23}Cl_2F_2N_3O$: C, 54.55; H, 5.54; N, 10.04. Encontrado: C, 54.78; H, 5.69; N, 9.78.

Ejemplo 6. 2,4-Difluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



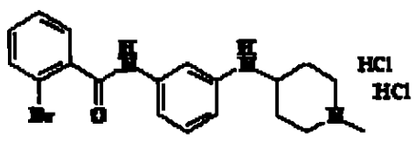
Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 2,4-difluoro-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 4, 307 mg, 1.236 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 394 mg, 92%; dihidrocloruro 394 mg): mp 262°C (dec); espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 346.0 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 8.20 - 8.02 (m, 2H), 7.14 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.9 Hz, 7.9 Hz, 1H), 3.58 (bd, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (bs, N-H), 2.73 (bd, J = 11.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (bt, J = 11.1 Hz, 2H), 2.01 (bd, J = 12.9 Hz, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H).

Ejemplo 7. 2,4,6-Trifluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar a Ejemplo 1, usando 2,4,6-trifluoro-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 5, 290 mg, 1.089 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 355 mg, 90%; dihidrocloruro 355 mg): mp 257°C (dec); espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 364.0 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.43 (bs, N-H), 7.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.59 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 (bs, N-H), 2.72 (bd, J = 11.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (bt, J = 11.2 Hz, 2H), 2.00 (bd, J = 11.7 Hz, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H).

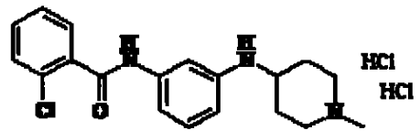
Ejemplo 8. 2-Bromo-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 2-bromo-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 6, 304 mg, 1.044 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 377 mg, 93%; dihidrocloruro 395 mg): mp 192-3°C; espectro de mase (base libre, esprea de iones): m/z = 388.1 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (bs, N-H), 7.40 (td, J = 1.1 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 1.7 Hz, 7.8

Hz, 1H), 7.24 (bt, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 1.5 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.68 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 3.38 - 3.29 (bm, 1H), 2.82 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (bt, J = 11.2 Hz, 2H), 2.08 (bd, J = 12.9 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H). Análisis calculado para $C_{19}H_{24}BrCl_2N_3O \cdot 0.25H_2O$: C, 49.00; H, 5.30; N, 9.02. Encontrado: C, 49.11; H, 5.36; N, 8.69.

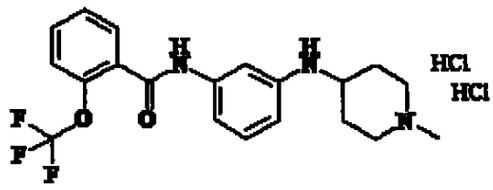
Ejemplo 9. 2-Cloro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 2-cloro-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 7, 300 mg, 1.216 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 331 mg, 79%; dihidrocloruro 333 mg): mp 206-8°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 344.0 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.75 (bs, N-H), 7.73 (dd, J = 2.0 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.25 (bt, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 7.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.29 (bm, 1H), 2.83 (bd, J = 11.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (bt, J = 11.5 Hz, 2H), 2.09 (bd, J = 12.5 Hz, 2H),

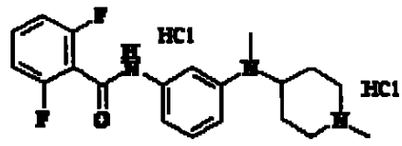
1.59 - 1.48 (bm, 2H). Análisis calculado para $C_{19}H_{24}Cl_3N_3O \cdot 0.5H_2O$: C, 53.60; H, 5.92; N, 9.87. Encontrado: C, 53.94; H, 5.91; N, 9.70.

Ejemplo 10. 2-Trifluorometoxi-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 2-trifluorometoxi-N-(3-aminofenilo)benzamida (Preparación 8, 300 mg, 1.013 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 274 mg, 69%; dihidrocloruro 325 mg): mp 159-62°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 394.2 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 8.18 (bs, N-H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 7.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.28 (bm, 1H), 2.81 (bd, J = 9.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 - 2.04 (bm, 4H), 1.58 - 1.46 (bm, 2H).

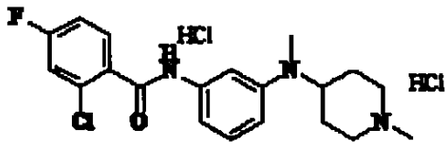
Ejemplo 11. 2,6-Difluoro-N-(3-(N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Combinar 1-metilo-4-(N-(3-aminofenilo)-N-metiloamino)piperidina (Preparación 11, 101 mg, 0.307 mmol), diclorometano (6 mL) y piridina (0.125 mL, 1.535 mmol) a 0°C.. Añadir 2,6-difluorobenzoilo cloruro (0.048 mL, 0.384 mmol) correctamente y continuar mezclando por 1 hora. Diluir con diclorometano (5 mL) y lavar con hidróxido de sodio (1N aq., 2 x 8 mL). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar bajo presión reducida y concentrar a secado. Purificar por cromatografía flash, eludiendo con una mezcla 20/1 de diclorometano/(2N amonio en metanol) para dar la base libre del compuesto título (88mg, 80%). Siguiendo un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 1 da el compuesto título como un sólido amarillento (89 mg): espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 360.1(M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.56 (bs, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (bm, 1H), 3.14 - 3.04 (bm, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (bs, 3H), 2.11 - 1.97 (bm, 2H), 1.79 (bd, J = 13

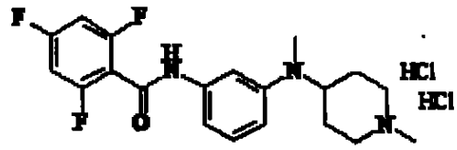
Hz, 2H).

Ejemplo 12. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 11, usando 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (0.049 mL, 0.384 mmol) da el compuesto título (base libre 102 mg, 89%; dihidrocloruro 67 mg, sólido blanco): mp 172°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones): m/z = 376.1(M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.30 (bs, N-H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (td, J = 2.4 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.03 (bd, J = 11.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (bm, 2H), 2.01 - 1.89 (bm, 2H), 1.76 (bd, J = 12.0 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{20}H_{25}Cl_3FN_3O \cdot 0.25H_2O$: C, 53.53; H, 5.61; N, 9.36. Encontrado: C, 53.19; H, 5.79; N, 9.36.

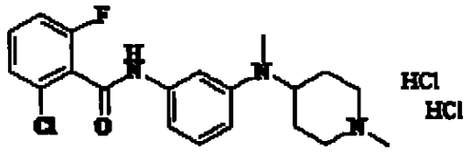
Ejemplo 13. 2,4,6-Trifluoro-N-(3-(N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Cargar 1-metilo-4-(N-(3-aminofenilo)-N-metiloamino)piperidina trihidrocloruro (Preparación 11, 240 mg, 1.094 mmol) en metanol (2 ml) a una columna SCX (cartucho de 2 g, Varian). Eluir con amonio (2.0 M en metanol) para obtener la correspondiente base libre. Concentrar a secado. Disolver el aceite café resultante en dioxano (2 mL) y dividir la solución en dos alícuotas (2 x 1 mL). Tomar una de las alícuotas y añadir dioxano (1 mL). Añadir 2,4,6-trifluoro-benzoilo cloruro (0.052 mL, 0.401 mmol). correctamente. Mover y calentar a 106.5°C por dos horas. Enfriar a temperatura ambiente y cargar a una columna SCX (cartucho 1 g, Varian). Eluir con amonio (2.0 M en metanol). Purificar más aún por cromatografía flash usando una mezcla 20/1 de diclorometano y 2.0M amonio en metanol para proveer la base libre del compuesto título (86 mg, 62%). Siguiendo un método de formación de sales similar al Ejemplo 1 da el compuesto título como un sólido blanco (99 mg): mp 199-200°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 378.2 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.44 (bs, N-H), 7.31

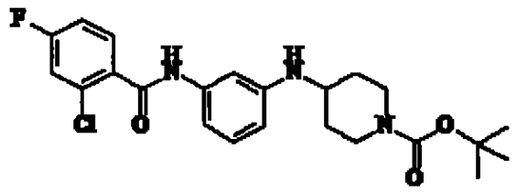
(bs, 1H), 7.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 6.60 (dd, J = 2.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.64 (tt, J = 4.0 Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.05 (bd, J = 10.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (bm, 2H), 2.06 - 1.92 (bm, 2H), 1.76 (bd, J = 12.2 Hz, 2H).

Ejemplo 14. 2-Cloro-6-fluoro-N-(3-(N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar a Ejemplo 13, usando 2-cloro-6-fluorobenzoilo cloruro (0.052 mL, 0.401 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 100 mg, 73%; dihidrocloruro 114 mg): mp 214-7°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 376.2 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.44 (bs, N-H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.09 (bd, J = 10.1 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (bm, 2H), 2.12 - 1.99 (bm, 2H), 1.79 (bd, J = 11.9 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{20}H_{25}Cl_3FN_3O$: C, 53.53; H, 5.61; N, 9.36. Encontrado: C, 53.85; H, 5.72; N, 8.99.

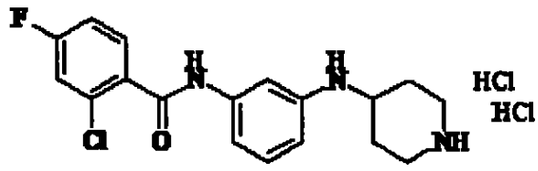
Preparación 56. 4-(3-(2-Cloro-4-fluorobenzoiloamino)feniloamino)piperidina-1-ácido carboxílico t-butil éster



Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 1-t-butoxicarbonil-4-piperidona (158 mg, 0.793 mmol) da el compuesto de base libre de título (288 mg, 97%) como una espuma blancuzca: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 446.2 (M-1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.81 (bs, N-H), 7.76 (dd, J = 6.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.19 (dd, J = 2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.72 (bd, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (bm, 1H), 3.50 - 3.41 (bm, 1H), 2.92 (bt, J = 11.7 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (bm, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.71 - 1.54 (bm, 2H), 1.39 - 1.33 (bm, 2H).

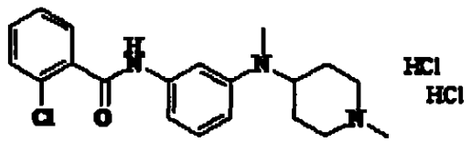
243

Ejemplo 15. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(piperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Combinar cloruro de acetilo (5 mL) y metanol seco (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Mezclar por 1 hora a 0°C. Añadir una solución de 4-(3-(2-Cloro-4-fluorobenzoiloamino)feniloamino)piperidina-1-ácido carboxílico éster de t-butilo (Preparación 56, 72 mg, 0.161 mmol) en metanol (2 mL). Mezclar durante la noche. Concentrar bajo presión reducida. Tritrurar con dietil éter (1 mL) para proveer una espuma de amarillo claro del compuesto título: mp 255-7°C; espectro de masa (esprea de iones): m/z = 348.2 (M+1). Análisis calculado para $C_{18}H_{21}Cl_3FN_3O \cdot 1.0H_2O$: C, 49.28; H, 5.28; N, 9.58. Encontrado: C, 49.15; H, 4.96; N, 9.56.

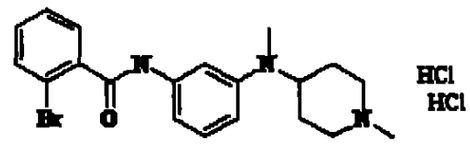
Ejemplo 16. 2-Cloro-N-(3-(N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Combinar 2-cloro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro (Ejemplo 9, 100 mg, 0.240 mmol), metanol (3 mL) y formaldehído (37% aq., 0.195 mL, 2.39 mmol). Mezclar a temperatura ambiente por 45 minutos. Enfriar a 0°C. Añadir ácido acético (0.412 mL, 7.20 mmol) y cianoborohidrido de sodio (26 mg, 0.420 mmol). Mezclar a temperatura ambiente durante la noche. Concentrar a secado. Disolver el residuo en una mezcla 2/1 de acetato de etilo y hexanos (8 mL) y lavar con hidróxido de sodio (1N aq., 2 x 6 mL). Separar la capa orgánica y secar sobre sulfato de magnesio. Filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar a través de cromatografía flash eludiendo con una mezcla 20/1 de diclorometano y 2M amonio en metanol para proveer la base libre del compuesto titulo (69 mg, 80%). Siguiendo un método de formación de sales similar al Ejemplo 1 da el compuesto título como un sólido blanco (83 mg, sólido blanco): espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 358.2 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.97 (bs, N-H), 7.66 (dd, J = 1.7 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 1.5 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J

= 2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.59 (tt, J = 3.9 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.90 (bd, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (td, J = 2.3 Hz, 12.0 Hz, 2H), 1.82 (qd, J = 3.9 Hz, 12.0 Hz, 2H), 1.70 (bd, J = 12.0 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{20}H_{26}Cl_3N_3O \cdot 0.25H_2O$: C, 55.18; H, 6.14; N, 9.65. Encontrado: C, 55.03; H, 6.11; N, 9.26.

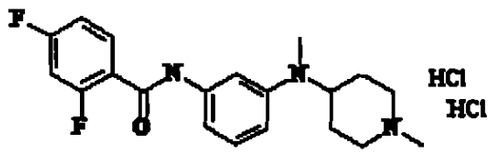
Ejemplo 17. 2-Bromo-N-(3-(N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 16, usando 2-bromo-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro (Ejemplo 8, 100 mg, 0.217 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 62 mg, 71%; dihidrocloruro 73 mg): mp 196-7°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 402.2 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.76 (bd, J = 11.3 Hz, N-H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.16 (m, 4H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (bm, 1H), 2.98 - 2.89 (bm, 2H), 2.79 (bs, 3H), 2.27 (bs, 3H), 2.13 - 2.02 (bm, 2H), 1.92 - 1.78 (bm, 2H), 1.77 - 1.68 (bm, 2H). Análisis calculado para $C_{20}H_{26}BrCl_2N_3O \cdot 0.5H_2O$: C, 49.61; H, 5.62; N, 8.68. Encontrado:

C, 49.84; H, 5.85; N, 8.36.

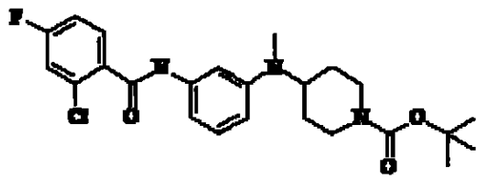
Ejemplo 18. 2,4-Difluoro-N-(3-(N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 16, usando 2,4-difluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro (Ejemplo 6, 100 mg, 0.239 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (base libre 79 mg, 92%; dihidrocloruro 94 mg): mp 165-8°C; espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 360.3 (M+1), ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 8.28 (bd, J = 13.8 Hz, N-H), 8.21 - 8.12 (bm, 1H), 7.29 - 7.23 (bm, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.77 (bm, 3H), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 3.65 - 3.53 (bm, 1H), 2.99 - 2.88 (bm, 2H), 2.81 (bs, 3H), 2.30 (bs, 3H), 2.09 (bt, J = 11.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.78 (bm, 2H), 1.73 (bd, J = 11.0 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{20}H_{25}Cl_2F_2N_3O$: C, 55.56; H, 5.83; N, 9.72. Encontrado: C, 55.62; H, 5.95; N, 9.69.

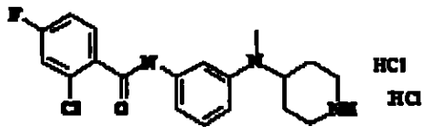
Preparación 57. 4-(N-(3-(2-Cloro-4-fluorobenzoiloamino)fenilo)metilamino)piperidina-1-ácido

carboxílico t-butil éster



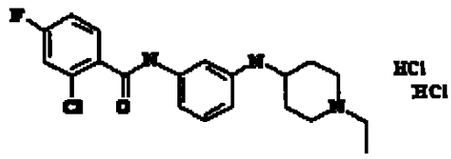
Usando un método similar al Ejemplo 16, usando 4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoiloamino)feniloamino)piperidina-1-ácido carboxílico éster de t-butilo (Preparación 56, 165 mg, 0.368 mmol) da la base libre del compuesto título (169 mg, 99%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 462.2 (M+1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.13 (bs, N-H), 7.67 (dd, J = 6.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (bt, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.3 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.83 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (bm, 2H), 3.72 (tt, J = 3.8 Hz, 11.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.73 (m, 5H), 1.74 - 1.56 (bm, 4H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 19. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(N-piperidina-4-il)metiloamino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 15, usando 4-(N-(3-(2-Cloro-4-fluorobenzoiloamino)fenilo)metiloamino)piperidina-1-ácido carboxílico éster de t-butilo (Preparación 57, 169 mg, 0.366 mmol) da el compuesto título como un sólido blancuzco: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 362.1 (M+1); ^{1}HNMR (base libre, $CDCl_3$): 7.84 (bs, N-H), 7.68 (dd, J = 6.1 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.00 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (bm, 1H), 3.25 - 3.08 (bm, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (bm, 2H), 1.81 - 1.60 (bm, 4H). Análisis calculado para $C_{19}H_{23}Cl_3FN_3O \cdot 0.1H_2O$: C, 52.27; H, 5.36; N, 9.63. Encontrado: C, 52.60; H, 5.75; N, 9.29.

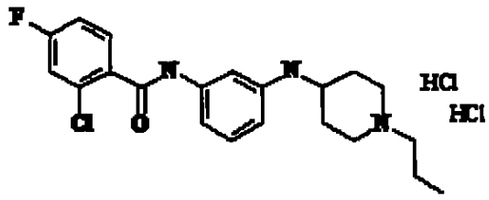
Ejemplo 20. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(1-etilpiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



249

Usando un método similar al Ejemplo 1, usando 1-etilpiperidina-4-uno (0.102 mL, 0.756 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (143 mg, 50%): espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 376.1 (M+1); ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.77 (bs, N-H), 7.76 (dd, J = 6.1 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.5 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 2.5 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39 - 3.29 (bm, 1H), 2.92 - 2.85 (bm, 2H), 2.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (bm, 4H), 1.55 - 1.44 (bm, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

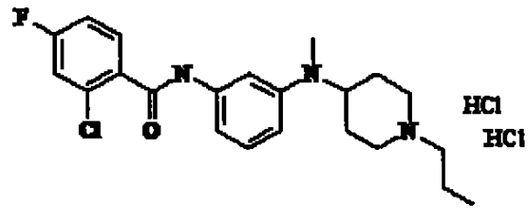
Ejemplo 21. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(1-propilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar a Ejemplo 1, usando 1-propilpiperidina-4-uno (0.114 mL, 0.756 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco 262 mg, 89%): espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 390.2 (M+1); ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.89 (bs, N-H), 7.71 (dd, J = 6.0 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (bt, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.5 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 2.5 Hz, 8.1 Hz,

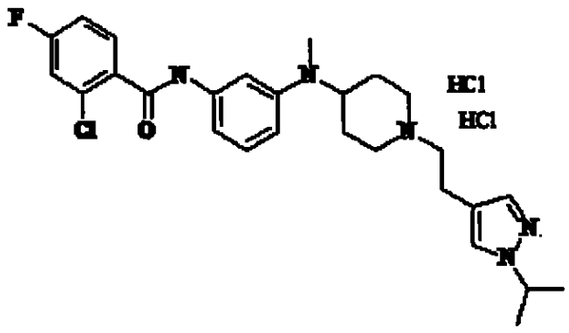
1H), 6.68 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.67 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.26 (bm, 1H), 2.86 (bd, J = 11.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (bm, 4H), 1.56 - 1.43 (bm, 4H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 22. 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-(1-propilopiperidina-4-il)metiloamino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 16, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(1-propilopiperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida dihidrocloruro (Ejemplo 21, 71 mg, 0.153 mmol) da el compuesto título como un sólido blanco (43 mg, 69%): espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 404.1 (M+1); ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.87 (bs, N-H), 7.64 (dd, J = 6.1 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (td, J = 2.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.1 Hz, 8.6 Hz, 1H), 3.54 (tt, J = 3.8 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.97 (bd, J = 11.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.98 (bt, J = 11.7 Hz, 2H), 1.80 (bqd, J = 3.5 Hz, 12.5 Hz, 2H), 1.66 (bd, J = 11.7 Hz, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

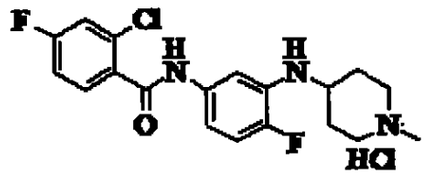
Ejemplo 23. 2-cloro-4-fluoro-N-(3-(N-(1-(2-(1-isopropilo-1H-pirazol-4-il)etil)piperidina-4-il)metiloamino)fenilo)benzamida dihidrocloruro



Combinar 1-isopropilo-2-hidroxietil-1H-pirazola (Preparación 10, 2 g, 12.9 mmol), y trietilamina (3.6 mL, 25.9 mmol) en 30 mL del THF. Añadir metanosulfonil cloruro (1.3 mL, 15.6 mmol) y mezclar por 36 horas. Diluir con agua y acetato de etilo. Separar y extraer la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Combinar orgánicos, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar en vacío. Tomar una porción de esta mezcla cruda (55 mg, 0.237 mmol) y combinar con 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(N-piperidina-4-il)metiloamino)fenilo)benzamida dihidrocloruro (Ejemplo 19, 78 mg, 0.179 mmol), carbonato de potasio (99 mg, 0.716 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Mezclar y calentar a 80°C durante la noche. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar a través de un tapón de sílice. Concentrar el filtrado. Purificar a través de cromatografía flash eludiendo con una mezcla 20/1 de CH_2Cl_2 y 2.0 M amonio en metanol. Disolver el residuo en dietil éter y tratar con cloruro de hidrógeno

etéreo. Triturar la goma resultante con éter para dar el compuesto título como un sólido blancuzco (53 mg, 60%): espectro de masa (base libre, esprea de iones):m/z = 498.1 (M+1); ^{1}H NMR (base libre, $CDCl_3$): 7.79 (bs, N-H), 7.78 (dd, J = 6.0 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23 - 7.18(m, 2H), 7.09 (td, J = 2.5 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.80 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.3 Hz, 8.3 Hz, 1H), 4.44 (septeto, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (bm, 1H), 3.11 (bd, J = 11.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.71 - 2.64 (bm, 2H), 2.60 - 2.55 (bm, 2H), 2.21 - 2.11 (bm, 2H), 1.94 - 1.83 (bm, 2H), 1.81 - 1.74 (bm, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

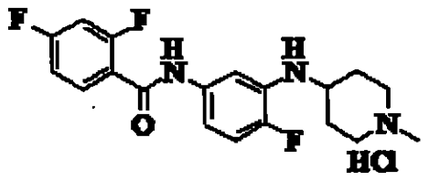
Ejemplo 24. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)-4-fluorofenilo)benzamida hidrocloruro



Bajo una atmósfera inerte, mover una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-N-(3-amino-4-fluorofenilo)benzamida (Preparación 14, 481 mg, 1.7 mmol), 1-metilo-4-piperidona (384 mg, .42 mL, 3.4 mmol), 1,2-dicloroetano (15 mL), mallas moleculares en polvo 4Å (1 g) por 15 min. Añadir ácido acético glacial (306 mg, 0.3 mL, 5.1 mmol). Después de 1 hora, añadir triacetoxiborohidrido de sodio (900 mg, 4.25 mmol). Permitir

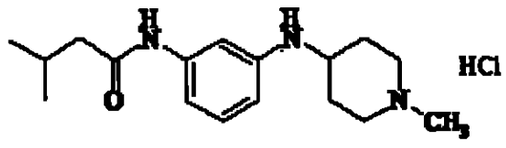
que la reacción pase durante la noche. Poner la mezcla de reacción en acetato de etilo (200 mL) y lavar una vez con NaOH acuoso (2N, 30 mL). Separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio anhidro, remover el solvente bajo presión reducida. Purificar aún más el residuo por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente 4%-6% de (2M NH_3 en metanol) en CH_2Cl_2 para obtener la base libre del compuesto título (443 mg, da 69%). Convertir el producto a su sal HCl disolviendo en CH_2Cl_2 y tratando con exceso 1.0M HCl en dietil éter. Añadir más éter para precipitar el compuesto título como un sólido blanco: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 380.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 52.54; H, 5.34; N, 9.68. Encontrado: C, 52.93; H, 5.29; N, 9.65; LY 653915: ^1H NMR δ (metanol-d_4) 7.72(dd, 1H), 7.60(m, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.14(m, 3H), 3.74(m, 1H), 3.62(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.88(s, 3H), 2.36(d, 2H), 1.93(m, 2H)

Ejemplo 25. 2,4-Difluoro-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)-4-fluorofenilo)benzamida hidrocloruro



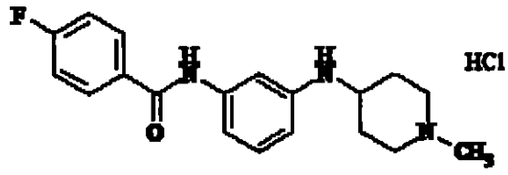
Usando un procedimiento similar al Ejemplo 24 usando 2,4-difluoro-N-(3-amino-4-fluorofenilo)benzamida (Preparación 16, 452 mg, 1.7 mmol), 1-metilo-4-piperidona (384 mg, .42 mL, 3.4 mmol), 1,2-dicloroetano (15 mL), mallas moleculares en polvo 4Å (1 g), ácido acético glacial (306 mg, 0.3 mL, 5.1 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (900 mg, 4.25 mmol) para obtener la base libre del compuesto 434 mg, da 70%) y el compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 364.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 54.61; H, 5.55; N, 10.06. Encontrado: C, 54.48; H, 5.36; N, 9.93; ^1H NMR δ (metanol-d_4) 7.79(m, 1H), 7.63(d, 1H), 7.11(m, 4H), 3.74(m, 1H), 3.62(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.88(s, 3H), 2.36(d, 2H), 1.93(m, 2H)

Ejemplo 26. 3-Metilo-N-(3-(1-metilopiperidina-4-ilamina)fenilo)butiramida hidrocloruro



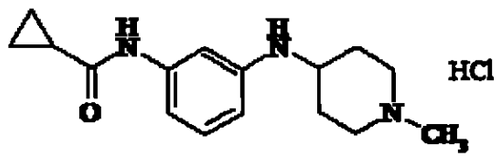
Combinar 1-metilo-4-(3-aminofeniloamino)piperidina triacetato (Preparación 18, 460 mg, 1.17 mmol) y CH_2Cl_2 (13 mL); mezclar y enfriar a 0°C. Añadir cloruro de isovaleril (135 µL, 1.05 mmol), y mezclar a temperatura ambiente por 18 horas. Cargar a un cartucho SCX 5 g (Mega bond elut, Varian). Lavar resina con metanol, luego eluir producto con 2 M amonio en metanol. Concentrar en vacío, y usar cromatografía en gel de sílice, eludiendo con un gradiente de 1-15% (2M amonio en metanol) en CH_2Cl_2. Concentrar en vacío. Disolver el aceite purificado (115 mg, da 38%) en metanol añadir NH_4Cl sólido (21.2 mg, 1 eq) y sonicar la solución a temperatura ambiente por 15 minutos. Concentrar en vacío para proveer el compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 290.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{28}ClN_3O \cdot 0.1\ H_2O$: Teoría: C, 62.31; H, 8.67; N, 12.82. Encontrado: C, 62.32; H, 8.78; N, 12.56.

Ejemplo 27. 4-Fluoro-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida hidrocloruro



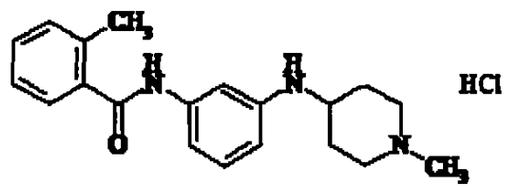
Un método similar al Ejemplo 26, usando 4-fluorobenzoilo cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (127 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 328.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{23}ClFN_3O \cdot 0.1\ H_2O$: Teoría: C, 62.41; H, 6.39; N, 11.49. Encontrado: C, 62.13; H, 6.55; N, 11.14.

Ejemplo 28. Ciclopropano-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)carboxamida hidrocloruro



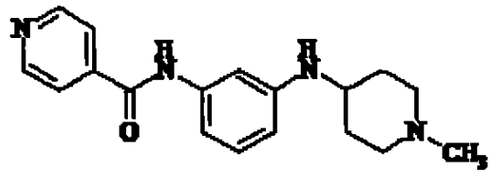
Un método similar al Ejemplo 26, usando ciclopropanocarbonil cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (80 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 274.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{16}H_{24}ClN_3O \cdot 1.0\ H_2O$: Teoría: C, 58.62; H, 7.99; N, 12.82. Encontrado: C, 58.47; H, 8.00; N, 12.73.

Ejemplo 29. 2-Metilo-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida hidrocloruro



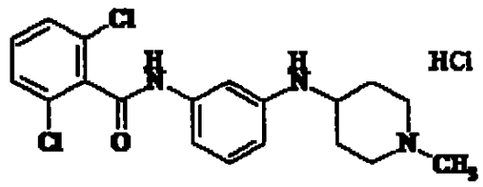
Un método similar al Ejemplo 26, usando 2-metilobenzoilo cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (32 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 324.2 (M+1); ^{1}H NMR δ (DMSO, ppm) 10.02 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.02 (t, J = 8.1, 16.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.11 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)

Ejemplo 30. N-(3-(1-Metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)isonicotinamida



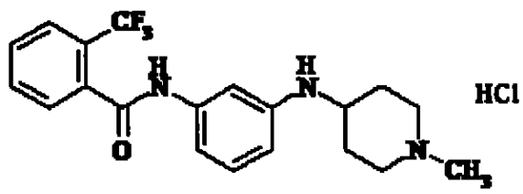
Un método similar al Ejemplo 26, pero no haciendo la sal HCl, usando cloruro de isonicotinilo, da el compuesto título como un aceite amarillo (30 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 310.0 (M+1).

Ejemplo 31. 2,6-Dicloro-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida hidrocloruro



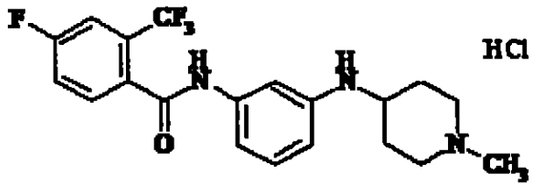
Un método similar al Ejemplo 26, usando 2,6-diclorobenzoilo cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (174 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 378.0 (M+1); ^{1}H NMR δ (DMSO, ppm) 10.45 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.1, 16.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.17 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

Ejemplo 32. N-(3-(1-Metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro



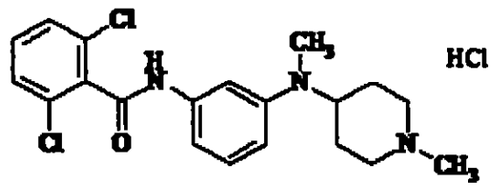
Un método similar al Ejemplo 26, usando 2-trifluorometilobenzoilo cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (147 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 378.1 (M+1); ^{1}H NMR δ (DMSO, ppm) 10.29 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.04 (t, J = 8.1, 16.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

Ejemplo 33. 4-Fluoro-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro



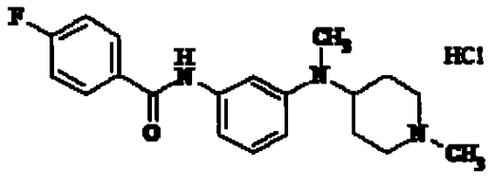
Un método similar al Ejemplo 26, usando 4-fluoro-2-trifluorometilobenzoilo cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (174 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 396.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{20}H_{22}ClF_4N_3O \cdot 0.5\ H_2O$: Teoría: C, 54.49; H, 5.26; N, 9.53. Encontrado: C, 54.88; H, 5.56; N, 9.89.

Ejemplo 34. 2,6-Dicloro--(3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)fenilo)benzamida hidrocloruro



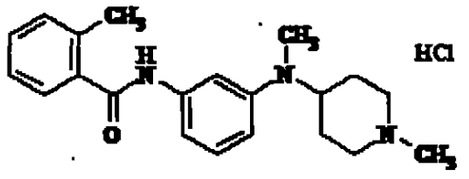
Disolver 2,6-dicloro-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida hidrocloruro (Ejemplo 31, 168 mg, 0.40 mmol) en 5 mL de metanol. Añadir un exceso de solución de 50% formaldehído acuoso (600 µL), y mezclar la reacción por 0.5 horas. Ajustar la solución a pH = 5 por medio de la adición de ácido acético, añadir cianoborohidrido de sodio (100 mg) y mezclar la reacción por 18 horas adicionales. Cargar a un cartucho SCX 5 g (mega bond elut, Varian). Lavar la resina con metanol, luego remover el producto con 2M NH_3/metanol. Disolver el aceite resultante (153 mg, resultado aislado 98%) en metanol, añadir NH_4Cl (20.9 mg, 1 eq) como un sólido, y sonicar la solución a temperatura ambiente por 15 minutos. Concentrar en vacío para proveer el compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 392.3 (M+1); mp 164.2°C.

Ejemplo 35. 4-Fluoro-N-(3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)fenilo)benzamida hidrocloruro



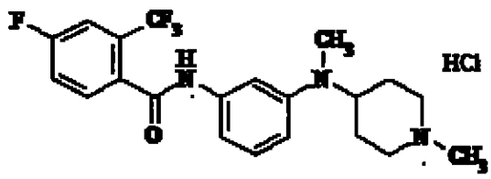
Un método similar al Ejemplo 34, usando 4-fluoro-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida hidrocloruro (Ejemplo 27), da el compuesto título como un sólido blanco (102 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 342.4 (M+1); mp 76.1°C.

Ejemplo 36. 2-Metilo-N-(3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)fenilo)benzamida hidrocloruro



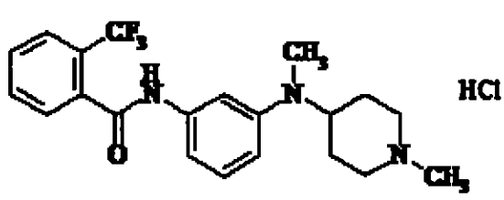
Un método similar al Ejemplo 34, usando 2-metilo-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)benzamida hidrocloruro (Ejemplo 39), da el compuesto título como un sólido blanco (25 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 338.4 (M+1); mp 82.4°C.

Ejemplo 37. 4-Fluoro-N-(3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)fenilo)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro



Un método similar al Ejemplo 34, usando 4-fluoro-N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro (Ejemplo 33), da el compuesto título como un sólido blanco (114 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 410.4 (M+1); mp 113.8°C.

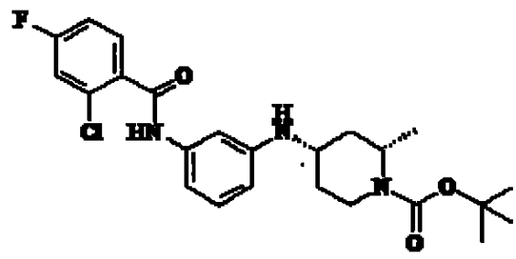
Ejemplo 38. N-(3-(Metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)fenilo)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro



Un método similar al Ejemplo 34, usando N-(3-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)fenilo)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro (Ejemplo 32), da el compuesto título como un sólido blanco (125 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 392.4 (M+1); mp 84.5°C.

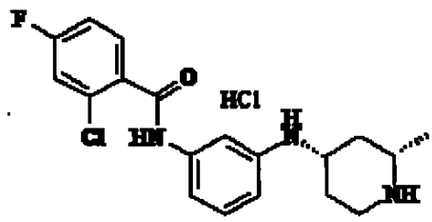
Preparación 58. (2S,4S)-4-(3-(2-Cloro-4-fluoro-benzoiloamino)-feniloamino)-2-metilo-piperidina-1-ácido

carboxílico ter-butil éster



Disolver N-(3-amino-fenilo)-2-cloro-4-fluoro-benzamida (Preparación 1, 200 mg, 0.756 mmol) y (2S)-2-metilo-4-oxo-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (161 mg, 0.756 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Añadir ácido acético (52 µL, 0.907 mmol) y triacetoxiborohidrido de sodio (192 mg, 0.907 mmol) y mezclar a temperatura ambiente por 18 horas. Calentar la reacción a 45°C por 4 horas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y cargar a una columna SCX con metanol. Lavar la columna con metanol, enjuagar con 2M amonio en metanol, y concentrar en vacío. Purificar por cromatografía de columna (20%-75% etil acetato/hexano) para dar 161 mg (46%) del compuesto título. Espectro de masa (esprea de iones): m/z 462.4 (M+1); ^{1}H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.76 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27, (m, 4H).

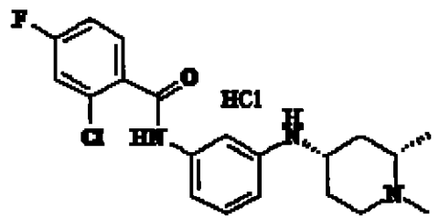
Ejemplo 39. 2-Cloro-4-fluoro-N-((2S,4S)-3-(2-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenil)-benzamida hidrocloruro



Disolver (2S,4S)-4-(3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenilamina)-2-metilo-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (Preparación 58, 137 mg, 0.296 mmol) en tolueno (10 mL). Añadir p-toluenosulfonilo cloruro (152 mg, 0.798 mmol) y calentar a 100°C por 2 horas. Enfriar a temperatura ambiente y cargar a una columna SCX con metanol. Lavar la columna con metanol, enjuagar con 2M amonio en metanol, y concentrar en vacío. Purificar por cromatografía de columna (0%-15% 2 M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2) para dar un aceite. Hacer la sal hidrocloruro por sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 75 mg (64%) del compuesto título. Espectro de masa (esprea de iones): m/z =362.1 (M+1); ^1H NMR δ (D_2O/DCl, ppm) 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (t, J = 9 Hz, 18 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m,

1H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H); mp 202°C (dec.).

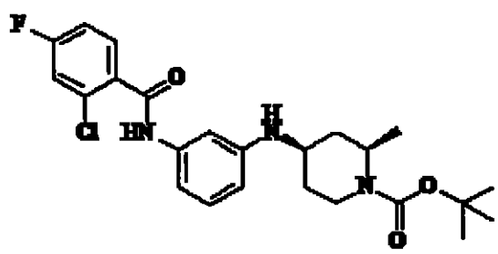
Ejemplo 40. 2-Cloro-N-((2S,4S)-3-(1,2-dimetilo-piperidina-4-ilamina)-fenilo)-4-fluoro-benzamida hidrocloruro



Disolver 2-cloro-4-fluoro-N-((2S,4S)-3-(2-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenilo)-benzamida hidrocloruro (Ejemplo 39, 50 mg, 0.125 mmol) en metanol (5 mL). Añadir ácido acético (22 µL, 0.375 mmol) seguido por cianoborohidrido de sodio (11.8 mg, 0.188 mmol). Enfriar a 0°C y añadir formaldehído 37% (11.2 µL, 0.138 mmol). Calentar a temperatura ambiente y mezclar por 18 horas. Añadir bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. Separar las capas orgánicas y extraer acuoso con diclorometano (2 x 25 mL). Combinar extractos orgánicos, secar ($MgSO_4$), filtrar, y concentrar en vacío. Purificar por cromatografía de columna (0%-10% 2M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2) para dar un aceite. Hacer la sal de hidrocloruro por medio de sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 28 mg (54%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de

iones): m/z 376.2 (M+1); ^{1}H NMR δ (D_2O/DCl, ppm) 7.71 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H); mp 91-4°C.

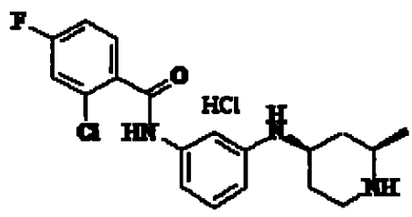
Preparación 59. (2R,4R)-4-(3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenilamina)-2-metilo-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster



Disolver N-(3-amino-fenilo)-2-cloro-4-fluoro-benzamida (Preparación 1, 200 mg, 0.756 mmol) y (2R)-2-metilo-4-oxo-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (161 mg, 0.756 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Añadir ácido acético (52 µl, 0.907 mmol) y triacetoxiborohidrido de sodio (192 mg, 0.907 mmol) y mezclar a temperatura ambiente por 18 horas. Calentar la reacción a 45°C por 4 horas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y cargar a una columna SCX con metanol. Lavar la columna con metanol, enjuagar con 2M amonio en metanol, y concentrar en vacío. Purificar por cromatografía de columna (20%-75% etil acetato/hexano) para

dar 80 mg (23%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =462.4 (M+1); ^{1}H NMR: δ ($CDCl_3$, ppm) 7.76 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27, (m, 4H).

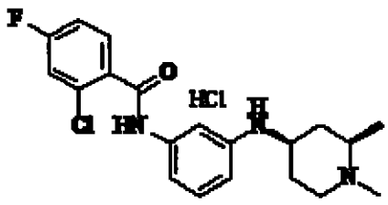
Ejemplo 41. 2-cloro-4-fluoro-N-((2R,4R)-3-(2-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenil)-benzamida hidrocloruro



Disolver (2R,4R)-4-(3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-fenilamina)-2-metilo-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (Preparación 59, 119 mg, 0.258 mmol) en tolueno (5 L). Añadir p-toluenosulfonilo cloruro (152 mg, 0.798 mmol) y calentar a 100°C por 3 horas. Enfriar a temperatura ambiente y cargar a una columna SCX con metanol. Lavar la columna con metanol, enjuagar con 2M amonio en metanol, y concentrar en vacío. Purificar por cromatografía de columna (0%-10% 2M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2) para dar un aceite. Hacer la sal de hidrocloruro por sonicación con un equivalente de cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 40 mg (39%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =362.1

(M+1); ^{1}H NMR δ (D_2O/DCl, ppm) 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 9.0 Hz, 18.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H); mp 182-5°C.

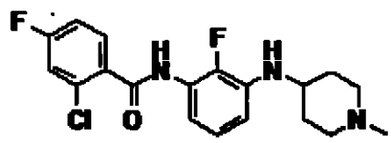
Ejemplo 42. 2-cloro-N-((2R,4R)-3-(1,2-dimetilo-piperidina-4-ilamina)-fenilo)-4-fluoro-benzamida hidrocloruro



Disolver 2-cloro-4-fluoro-N-((2R,4R)-3-(2-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenilo)-benzamida hidrocloruro (Ejemplo 41, 30 mg, 0.075 mmol) en metanol (5 mL). Añadir ácido acético (13 µL, 0.225 mmol) seguido por cianoborohidrido de sodio (7.1 mg, 0.113 mmol). Enfriar a 0°C y añadir formaldehído 37% (6.7 µL, 0.083 mmol). Calentar a temperatura ambiente y mezclar por 18 horas. Añadir bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. Separar la capa orgánica y extraer acuoso con diclorometano (2 x 25 mL). Combinar extractos orgánicos, secar ($MgSO_4$), filtrar, y concentrar en vacío. Purificar por cromatografía de columna (0%-10% 2M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2) para dar un aceite. Hacer la sal de hidrocloruro por sonicación con un equivalente de

cloruro de amonio disuelto en metanol para dar 21 mg (68%) del compuesto título. Espectro de masa (esprea de iones): m/z =376.4 (M+1); mp 159-62°C.

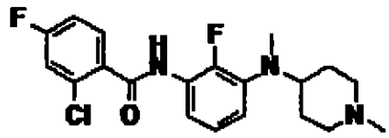
Ejemplo 43. 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(1-metilo-piperidinilamino)-fenilo)-benzamida



Mezclar 2-fluoro-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-benceno-1,3-diamina (Preparación 20) (0.08 g) y 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (83 mg) en 1,4-dioxano (5 mL) y calentar a reflujo por 2 horas. Partir la mezcla de reacción entre etil acetato y NaCl saturado acuoso, secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (10 g) (diclorometano-2M NH_3 en metanol, gradiente) para dar 0.106 g del compuesto título (da 78%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 380 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.19 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.09 (ddd,1H), 7.00 (dd, 1H), 6.52 (ddd, 1H), 3.76 (br d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.81 (br d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.52 (m , 2H).

Disolver la benzamida en metanol, añadir 0.28 mL de 1 N HCl en éter y evaporar para dar su sal de ácido mono-hidroclórico.

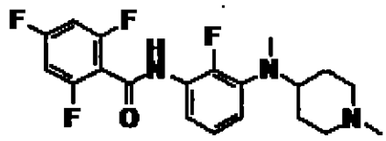
Ejemplo 44. 2-Cloro-4-fluoro-N-(2-fluoro-3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-fenil)-benzamida



Calentar 2-fluoro-N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-benceno-1,3-diamina (Preparación 22, 44 mg) con 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (40 mg) en 1,4-dioxano (5 mL) a reflujo por 2 horas. Diluir la mezcla de reacción con metanol (5 mL) y cargar en una columna SCX (10 g). Después de lavar con metanol, eluir el producto con M NH_3 en metanol, evaporar para dar 73 mg del compuesto título: espectro de masa (esprea eléctrica) m/z = 394 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.29 (br d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.77 (ddd, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

La benzamida es disuelta en cloruro de metileno y 0.185 mL de 1 N HCl en éter es añadido y evaporado, secado en vacío para dar su sal de ácido monohidroclórico.

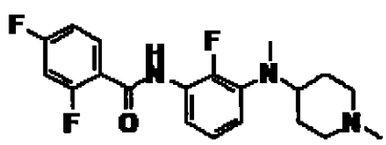
Ejemplo 45. 2,4,6-Trifluoro-N-(2-fluoro-3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-fenil)-benzamida



Calentar una mezcla de 2-fluoro-N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-benceno-1,3-diamina (Preparación 22, 60 mg) y 2,4,6-trifluorobenzoilo cloruro (59 mg) en 1,4-dioxano (5 mL) por 2 horas. Diluir la mezcla de reacción con metanol (5 mL) y cargar en una columna SCX (10 g). Después de lavar con metanol, eluir el producto con 2M NH_3 en metanol, evaporar y purificar en una columna de gel de sílice (4 g, solvente: diclorometano-2M NH_3 en metanol, gradiente) para dar 94 mg del compuesto título: espectro de masa (esprea eléctrica) m/z = 396 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.96 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.91 (br d, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

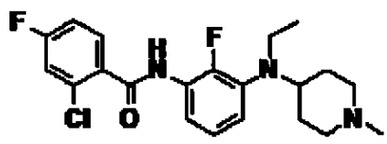
Disolver la benzamida en metanol (2 mL), añadir 1N HCl en éter (0.24 mL), evaporar para dar su sal de ácido mono-hidroclórico.

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



Usando un método similar al Ejemplo 45, usando 2,4-difluorobenzoilo cloruro da el compuesto título: espectro de masa (esprea eléctrica) m/z = 378 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 8.67 (br d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.90 (br d, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).Usando un método similar al ejemplo arriba, provee la sal de mono hidrocloruro.

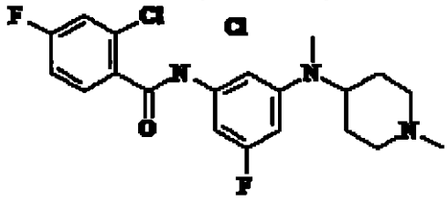
Ejemplo 47. 2-Cloro-N-(3-(etil-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-2-fluoro-fenilo)-4-fluoro-benzamida



Calentar una mezcla de N-etil-2-fluoro-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-benceno-1,3-diamina (Preparación 27) y 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (23 mg) en 1,4-dioxano (5 mL) a reflujo por 1 hora. Diluir con metanol (5 mL), cargar en una columna SCX (10 g), lavar con metanol, eluir el producto con 2M NH_3 en metanol, evaporar para dar el compuesto título: espectro de masa (esprea eléctrica) m/z = 408 (M+1). Purificar más aún por HPLC para dar la sal de ácido di-trifluoroacético.

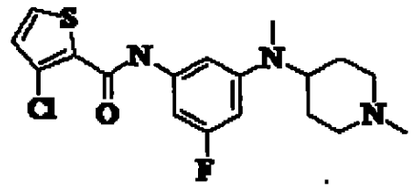
Ejemplo 48. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(metilo-(1-

metilo-piperidina-4-il)-amino)-fenilo)-benzamida

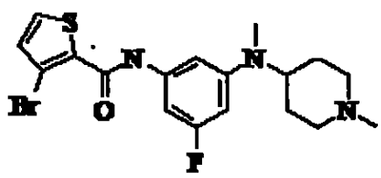


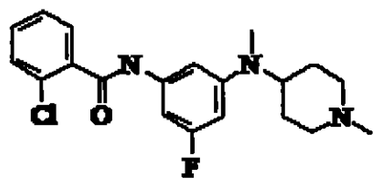
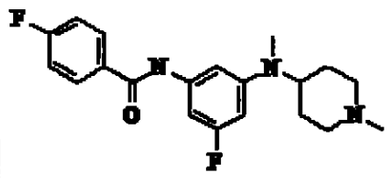
Combinar 5-fluoro-N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-benceno-1,3-diamina (Preparación 29, 0.036 g, 0.15 mmol), 2-cloro-4-fluoro-benzoilo cloruro (0.044 g, 0.23 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL), mezclar y calentar a reflujo. Después de 3 horas, enfriar a temperatura ambiente. Cargar en una columna SCX (10 g), lavar con metanol, eluir con 2M amonio-metanol. Concentrar el eluente para obtener 0.059 g (100%) del compuesto título como una base libre. Disolver este material en diclorometano (5 mL) y tratar con 1M de ácido hidroclórico en éter (0.15 mL, 0.15 mmol). Concentrar para dar el compuesto título como un polvo café: espectro de masas de alta resolución: Obs. m/z 394.1495; Calculado m/z 394.1497; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) de base libre: 7.8 (bs, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

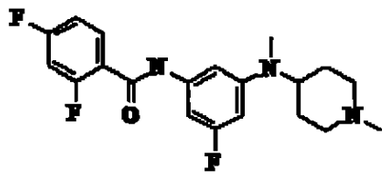
Ejemplos 49-52



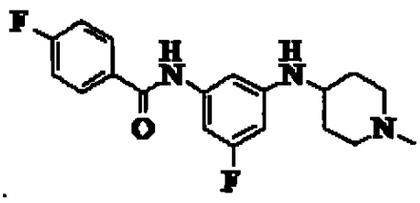
Usando métodos similares al Ejemplo 48, los siguientes compuestos son preparados, aislados y convertidos a sales de ácido mono hidroclórico.

No.	Ar	Estructura	Datos
49	2-(3-bromo-tiofeno)		Espectro de masa: obs. m/z 426.14; Calculado m/z 426.06; mp 175-180°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 10.5 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H).

50	2-cloro-fenilo		Espectro de masa: obs. m/z 376.1613, calculado. m/z 376.1592; mp 170-175°C; Análisis calculado para $C_{20}H_{24}C_{12}FN_3O \cdot 0.5H_2O$: C, 57.01; H, 5.98; N, 9.97. Encontrado: C, 56.96; H, 5.92; N, 9.96
51	4-fluoro-fenilo		Espectro de masa: obs. m/z 360.1890; calculado m/z 360.1887; mp 175 °C; Análisis calculado para $C_{20}H_{23}F_2N_3O \cdot 1.35HCl$: C, 58.78; H, 6.01; N, 10.28. Encontrado: C, 58.73; H, 5.95; N, 10.24.

52	2,4-difluoro-fenilo		Espectro de masa: obs. m/z 378.25; calculado m/z 378.17; mp 175°C; Análisis calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_3O \cdot 2.38$ HCl: C, 51.75; H, 5.29; N, 9.05. Encontrado: C, 51.81; H, 5.14; N, 8.95.

Ejemplo 53. 4-Fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenilo)-benzamida sal de dihidrocloruro



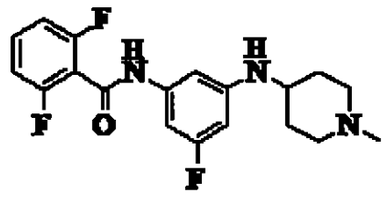
Añadir lentamente 4-fluorobenzoilo cloruro (403 mg, 2.54 mmol) a una solución de 5-fluoro-benceno-1,3-diamina (Preparación 32 320 mg, 2.54 mmol) en trietilamina (514 mg, 0.71 mL, 5.08 mmol) y THF (10 mL) a 0°C. Mover la mezcla durante la noche y calentar gradualmente a temperatura ambiente. Parar la reacción con 0.1N NaOH en solución, y

extraer la mezcla con etilacetato tres veces. Combinar las capas orgánicas y lavar con solución saturada NaCl, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar para dar un sólido. Purificar por cromatografía (gel de sílice, eludiendo con 25-40% etilacetato en hexanos) da 379 mg (60%) de N-(3-amino-5-fluoro-fenilo)-4-fluoro-benzamida.

Combinar la benzamida de arriba (379 mg, 1.53 mmol), 1-metilo-4-piperidona (345 mg, 3.06 mmol), THF (1.5 mL), 1,2-dicloroetano (15 mL), malla molecular 4Å (0.7 g) y ácido acético (276 mg, 0.26 mL, 4.59 mmol). Añadir triacetoxiborohidrido de sodio en porciones y mover la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Parar la reacción con solución 0.1N NaOH, extraer la mezcla con CH_2Cl_2 tres veces. Combinar las capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar para dar residuo crudo. Purificar por cromatografía (gel de sílice, eludiendo con 5.5% 2M NH_3-metanol en CH_2Cl_2) provee 434 mg (82%) de la base libre del compuesto titulo: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 346.1; ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.86 (m, 3H), 7.14 (t, 2H), 6.88 (s, br, 1H), 6.60 (dt, 1H), 6.10 (dt, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 4H), 1.42 (m, 2H). Disolver la base libre en metanol y añadir 2 equivalentes de 1 N HCl en dietiléter. Remover el solvente y lavar con dietiléter. Remover el solvente para obtener el compuesto título: sal de di-hidrocloruro: Cálculo

analítico para $C_{19}H_{21}F_2N_3O \cdot 2HCl$: C, 54.55; H, 5.54; N, 10.04. Encontrado: C, 54.58; H, 5.45; N, 9.84.

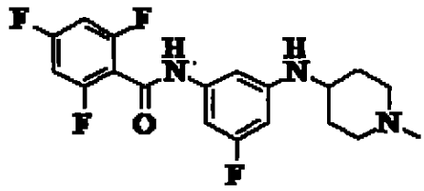
Ejemplo 54. 2,6-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenilo)-benzamida sal de dihidrocloruro



Usando métodos similares al Ejemplo 53, usando 2,6-difluorobenzoilo cloruro (448 mg, 2.54 mmol) da 515 mg (56% rinde en dos pasos) de la base libre del compuesto título. Usando un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 59 da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 364.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.63 (s, br, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.02 (s, br, 1H), 6.67 (dt, 1H), 6.24 (dt, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (m, 4H), 1.60 (m, 2H). Sal de di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_3O \cdot 2HCl$: C, 52.31; H, 5.08; N, 9.63. Encontrado: C, 52.65; H, 4.96; N, 9.44.

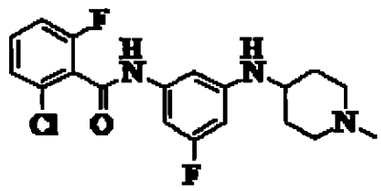
Ejemplo 55. 2,4,6-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metilo-

piperidina-4-ilamina)-fenilo)-benzamida sal hidrocloruro



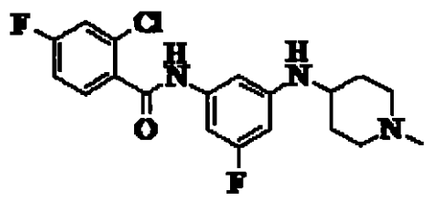
Usando métodos similares al Ejemplo 53, usando 2,4,6-trifluorobenzoilo cloruro (494 mg, 2.54 mmol) da 525 mg (54% rinde en dos pasos) de la base libre del compuesto título. Usando un método de formación de sal similar a aquel descrito en el Ejemplo 59, usando 1 equivalente de HCl da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 382.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.87 (s, br, 1H), 6.85 (s, br, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.11 (dt, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.49 (m, 2H). Sal de mono-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{19}H_{19}F_4N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 52.36; H, 5.09; N, 9.64. Encontrado, C, 52.71; H, 4.78; N, 9.62.

Ejemplo 56. 2-Cloro-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenil)-benzamida sal dihidrocloruro



Usando métodos similares al Ejemplo 53, usando 2-cloro-6-fluorobenzoilo cloruro (490 mg, 2.54 mmol) da 667 mg (69% rinde en dos pasos) de base libre del compuesto título. Usando un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 59 da el compuesto titulo: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 380.0 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 1H)m 7.12 (m, 1H), 6.91 (s, br, 1H), 6.56 (dt, 1H), 6.14 (dt, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.55 (m, 2H). sal di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$: C, 49.61; H, 5.00; N, 9.14. Encontrado: C, 49.27; H, 4.55; N, 9.08.

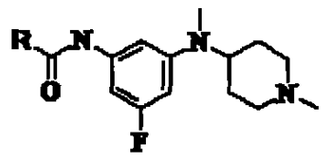
Ejemplo 57. 2-Cloro-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-fenilo)-benzamida sal dihidrocloruro



Usando métodos similares al Ejemplo 53, usando 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (490 mg, 2.54 mmol) da 654 mg (68% rinde en dos pasos) de la base libre del compuesto título. Usando un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 59 da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 380.0 (M+1); ^{1}H NMR

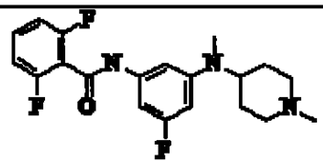
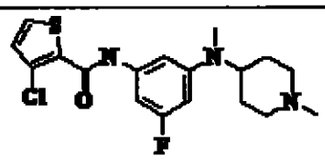
($CDCl_3$, ppm): 7.82 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.90 (s, br, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.15 (dt, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 4H), 1.53 (m, 2H). Sal di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O \cdot 2HCl$: C, 50.40; H, 4.89; N, 9.28. Encontrado: C, 50.43; H, 4.60; N, 9.29.

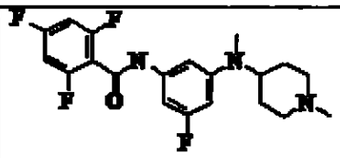
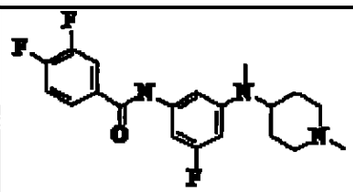
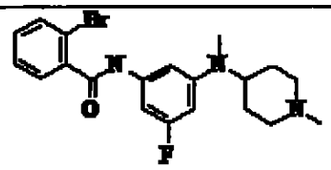
Ejemplos 58-65

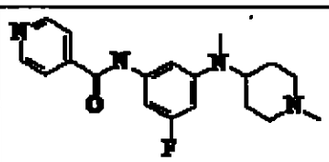
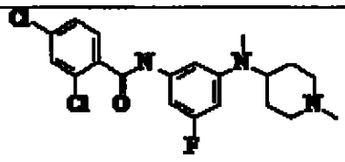


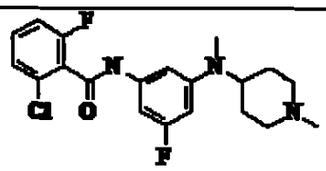
Los ejemplos 58-65 son sintetizados calentando 5-fluoro-N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-benceno-1,3-diamina (Preparación 31, 200 µL de 0.5M solución en dioxano) y el cloruro de R-ácido apropiado (0.10 mmol) a 90°C por 2 horas. La mezcla de reacción es diluida con 10% ácido acético/metanol (0.5 mL). La solución resultante es directamente aplicada a una columna SCX 2 g. Después de lavar completamente con metanol, la columna es eluida con 1M amonio-metanol y el eluyente es concentrado y purificado más aún por cromatografía de masa guiada de alto desempeño. Los compuestos son caracterizados por cromatografía usando una columna Metachem™ C18 (monocromo 3 micrones, 2.5 x 2.5 cm) usando un solvente de gradiente B 10-90% en 4.5 minutos,

donde el solvente A es 0.1% de ácido trifluoroacético en agua y solvente B es 0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo. El procedimiento es repetido en paralelo para los ejemplos 64-71

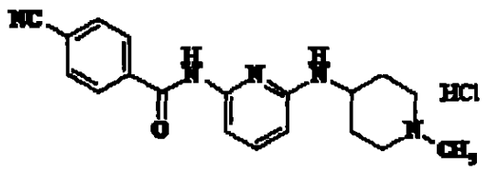
Ej.	Estructura	Nombre	Datos
58		2,6-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida	LCMS Rf 1.54 min a 254 nm, m/e 378 (M+1).
59		3-Cloro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenilo)tiofenamida	LCMS Rf 1.72 min a 254 nm, m/e 382 (M+1).

60		2,4,6-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1.61 min a 254 nm, m/e 396 (M+1).
61		3,4-Difluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1.65 min a 254 nm, m/e 378 (M+1).
62		2-Bromo-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1.58 min a 254 nm, m/e

63		N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenil)isonicotinamida	LCMS Rf 1.24 min a 254 nm, m/e 343 (M+1).
64		2,4-Dicloro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1.73 min a 254 nm, m/e 410 (M+1).

65		2-Cloro-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenil)benzamida	LCMS Rf 1.58 min a 254 nm, m/e 394 (M+1).

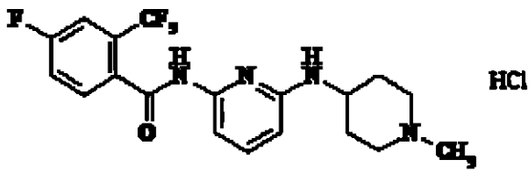
Ejemplo 66. 4-Ciano-N-(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida hidrocloruro



Combinar 4-cianobenzoilo cloruro (300 µL, 1.80 mmol), 2,6-diaminopiridina (600 mg, 5.5 mmol, y dioxano (10 mL); mezclar a temperatura ambiente por 2 horas. Poner en agua y ajustar a pH>12 por medio de la adición de 5N NaOH. Extraer con CH_2Cl_2 dos veces, combinar orgánicos, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Cromatografía (gel de sílice, eluyendo con 0-10% metanol/CH_2Cl_2). Disolver el intermediario purificado N-(6-amino-piridina-2-il)-4-ciano-benzamida (202 mg, 0.84 mmol, 47%) en THF (10 mL). Añadir a esto 1-metilo-4-piperidona (77

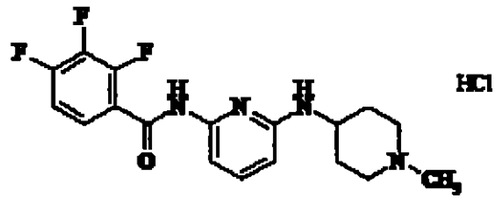
mg, 0.68 mmol), ácido acético (150 µL, 2.5 mmol), y triacetoxiborohidrido de sodio (440 mg, 2.10 mmol). Mezclar la reacción a temperatura ambiente por 18 horas, y parar por la adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso. Extraer la capa acuosa con etilacetato dos veces, lavar los orgánicos combinados con NaCl saturado acuoso, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Cromatografía del material (gel de sílice, eluyendo con 0-20% 2M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2). Disolver el material limpio (10.4 mg, 5%) en metanol y añadir 1 equivalente (1.7 mg) de NH_4Cl. Sonicar la reacción a temperatura ambiente por 15 minutos, luego concentrar para proveer el compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 336.0 (M+1).

Ejemplo 67. 4-Fluoro-N-(3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)fenil)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro



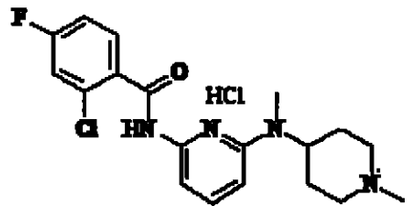
Un método similar al Ejemplo 66, usando 4-fluoro-2-trifluorometilobenzoilo cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (42 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 397.0 (M+1); mp 84.9°C.

Ejemplo 68. N-(3-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)fenilo)-2,3,4-trifluoro-benzamida hidrocloruro



Un método similar a Ejemplo 66, usando 2,3,4-trifluorobenzoilo cloruro, da el compuesto título como un sólido blanco (32 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 365.3 (M+1); mp 231.4°C (dec.).

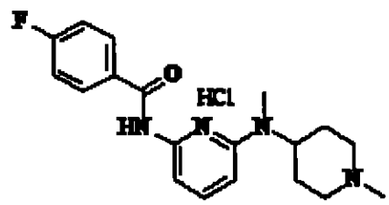
Ejemplo 69. 2-Cloro-4-fluoro-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.907 mmol) y 2-cloro-4-fluorobenzoilo cloruro (263 mg, 1.36 mmol), y usando piridina como el solvente, para rendir 185 mg (49%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =377.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{23}N_4OFCl_2 \cdot 0.6\ H_2O$: C,

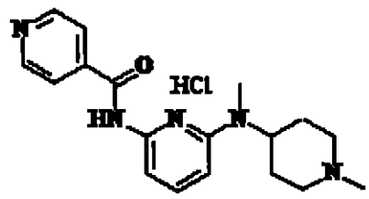
53.80; H, 5.75; N, 13.21. Encontrado: C, 53.55; H, 5.66; N, 13.28; mp 229-31°C.

Ejemplo 70. 4-Fluoro-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



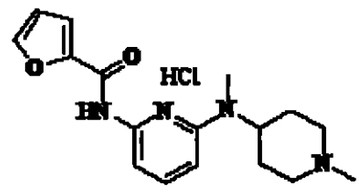
Preparar de acuerdo al Ejemplo 69 comenzando con N-Metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.91 mmol) y 4-fluorobenzoilo cloruro (160 µL, 1.36 mmol) para dar 309 mg (90%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =343.3 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4OFCl \cdot 0.6\ H_2O$: C, 58.56; H, 6.52; N, 14.38. Encontrado: C, 58.31; H, 6.37; N, 14.39; mp 250-2°C.

Ejemplo 71. N-(6-(Metilo-(1-metilopiperidina-4-il)amino)piridina-2-il)isonicotinamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 69 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (175 mg, 0.794 mmol), isonicotinoil cloruro hidrocloruro (212 mg, 1.19 mmol), y piridina (15 mL) para rendir 247 mg (86%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =326.1 (M+1); Análisis Calculado para $C_{18}H_{24}N_5OCl \cdot 0.5\ H_2O$: C, 58.29; H, 6.79; N, 18.88. Encontrado: C, 58.49; H, 6.79; N, 19.22. mp 274-7°C.

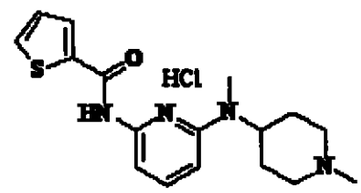
Ejemplo 72. Furano-2-ácido carboxílico (6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-amida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 69 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34, 175 mg, 0.794 mmol), 2-

furoil cloruro (117 µL, 1.19 mmol), y piridina (15 mL) para rendir 243 mg (87%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =315.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{23}N_4O_2Cl \cdot 0.2\ H_2O$: C, 57.60; H, 6.65; N, 15.81. Encontrado: C, 57.31; H, 6.72; N, 15.81. mp 116-9°C.

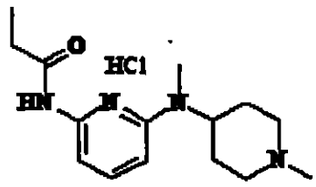
Ejemplo 73. Tiofeno-2-ácido carboxílico(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-tiofenamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 69 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (175 mg, 0.794 mmol), tiofeno-2-carbonil cloruro (127 µL, 1.19 mmol), y piridina (15 mL) para rendir 238 mg (82%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =331.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{23}N_4OSCl$: C, 55.65; H, 6.32; N, 15.27. Encontrado: C, 55.46, H, 6.49, N, 15.41. mp 126-8°C.

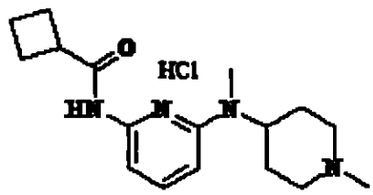
Ejemplo 74. N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-

piridina-2-il)-propionamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 69 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34, 175 mg, 0.794 mmol), anhídrido propiónico (152 µL, 1.19 mmol), y piridina (15 mL). para dar 134 mg (54%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =277.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{15}H_{25}N_4OCl \cdot 0.2\ H_2O$: C, 57.11; H, 7.80; N, 17.76. Encontrado: C, 56.73; H, 8.16; N, 17.94. mp 216-8°C.

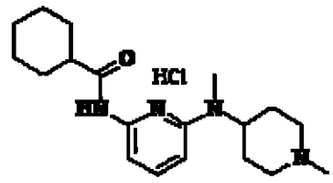
Ejemplo 75. Ciclobutano-ácido carboxílico(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-amida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 69 comenzando con N-Metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-

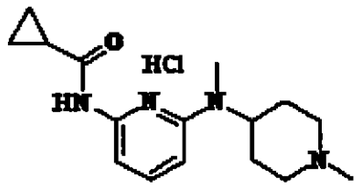
piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (175 mg, 0.794 mmol), ciclobutanocarbonil cloruro (136 µL, 1.19 mmol), y piridina (15 mL) para dar 237 mg (88%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =303.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{17}H_{27}N_4OCl \cdot 0.1\ H_2O$: C, 59.93; H, 8.05; N, 16.45. Encontrado: C, 59.81, H, 7.93, N, 16.45. mp 258-60°C.

Ejemplo 76. Ciclohexano-ácido carboxílico(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-amida hidrocloruro



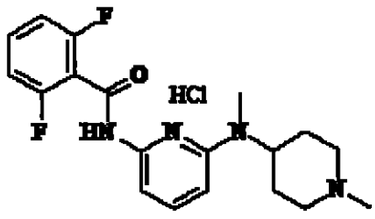
Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 69 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34, 175 mg, 0.794 mmol), ciclohexanocarbonil cloruro (159 µL, 1.19 mmol), y piridina (15 mL) para dar 257 mg (88%) del compuesto título. Espectro de masa (esprea de iones): m/z 331.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{31}N_4OCl$: C, 62.19; H, 8.51; N, 15.27. Encontrado: C, 61.22; H, 8.44; N, 15.39. mp 250-2°C.

Ejemplo 77. Ciclopropano-ácido carboxílico-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-amida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 69 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34, 175 mg, 0.794 mmol), ciclopropanocarbonil cloruro (108 µL, 1.19 mmol), y piridina (15 mL) para dar 190 mg (74%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z 289.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{16}H_{25}N_4OCl \cdot 0.1\ H_2O$: C, 58.83; H, 7.78; N, 17.15. Encontrado: C, 58.69; H, 7.71; N, 17.31. mp 258-60°C.

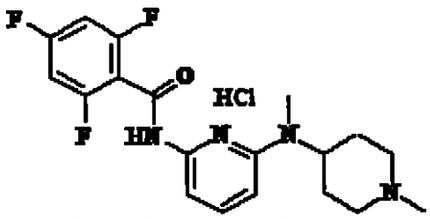
Ejemplo 78. 2,6-Difluoro-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66

comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34, 200 mg, 0.907 mmol), 2,6-difluorobenzoilo cloruro (125 µL, 0.998 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) para dar 289 mg (80%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =361.3 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{23}N_4OF_2Cl \cdot 0.5\ H_2O$: C, 56.22; H, 5.96; N, 13.80. Encontrado: C, 56.49; H, 5.80; N, 14.15. mp 308°C (dec.).

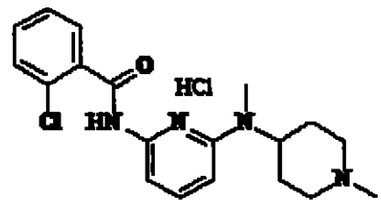
Ejemplo 79. 2,4,6-Trifluoro-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66. comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2,4,6-trifluorobenzoilo cloruro (130 µL, 0.998 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) para dar 302 mg (80%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =379.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{22}N_4OF_3Cl \cdot 0.5\ H_2O$: C, 53.84; H, 5.47; N, 13.22. Encontrado: C, 54.02; H, 5.32; N, 13.56. mp

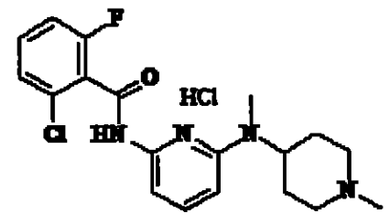
302°C (dec.).

Ejemplo 80. 2-Cloro-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-clorobenzoilo cloruro (126 µL, 0.998 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) para dar 340 mg (95%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =359.3 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4OCl_2 \cdot 0.5\ H_2O$: C, 56.44; H, 6.23; N, 13.86. Encontrado: C, 56.21; H, 5.91; N, 14.23. mp 90-2°C.

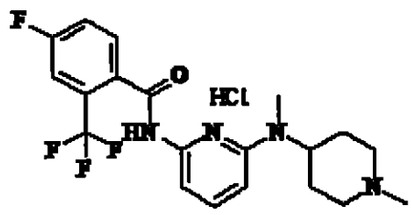
Ejemplo 81. 2-Cloro-6-fluoro-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66

comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzoilo cloruro (179 mg, 0.998 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) para dar 310 mg (83%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =377.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{23}N_4OCl_2F \cdot 0.5\ H_2O$: C, 54.03; H, 5.73; N, 13.27. Encontrado: C, 53.71; H, 5.71; N, 13.45. mp 283-6°C.

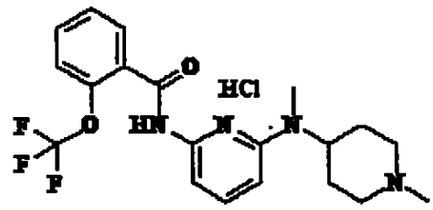
Ejemplo 82. 4-Fluoro-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-2-trifluorometilo-benzamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.907 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometilo)benzoilo cloruro (165 µL, 1.09 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) para dar 332 mg (82%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =410.8 (M+1); Análisis calculado para $C_{20}H_{23}N_4OClF_4 \cdot 1.5\ H_2O$: C, 50.69; H, 5.53; N, 11.82. Encontrado: C, 50.66; H, 5.17; N,

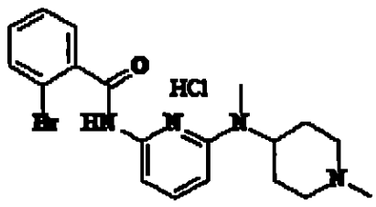
12.01. mp 100-2°C.

Ejemplo 83. N-(6-(Metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-2-trifluorometoxi-benzamida hidrocloruro



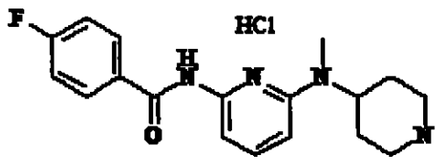
Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-(trifluorometoxi)benzoilo cloruro (175 µL, 1.09 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) para dar 357 mg (88%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =408.8 (M+1); Análisis calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_2F_3Cl \cdot 1.0\ H_2O$: C, 51.89; H, 5.66; N, 12.10. Encontrado: 51.64; 5.50; 12.48. mp 102-4°C.

Ejemplo 84. 4-Bromo-N-(6-(metilo-(1-metilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Preparar de acuerdo al procedimiento en el Ejemplo 66 comenzando con N-metilo-N-(1-metilo-piperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34) (200 mg, 0.907 mmol), 2-bromobenzoilo cloruro (142 µL, 1.09 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) para dar 335 mg (84%) del compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =404.3 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4OBrCl \cdot 1.1\ H_2O$: C, 49.65; H, 5.75; N, 12.19. Encontrado: C, 49.39; H, 5.51; N, 12.46.; mp 121-3°C.

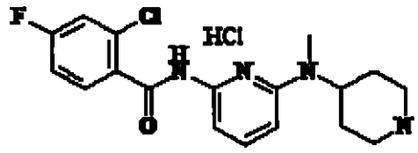
Ejemplo 85. 4-Fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Poner 4-(N-(6-(4-fluorobenzoiloamino)piridina-2-il)-N-metiloamino)piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (Preparación 41, 0.94 g, 2.2 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 y añadir ácido trifluoroacético (3.16 mL, 21.9 mmol). Mezclar por 2 horas entonces poner directamente en una columna SCX 10 g y lavar con metanol. Remover el producto con 2M NH_3 en metanol y concentrar en vacío. Cromatografía (gel de sílice, eludiendo con 0-20% 2M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2) para dar 0.54 g (75%) del producto. Disolver el material limpio en metanol y añadir 1 equivalente (87.9 mg) de NH_4Cl. Sonicar la reacción a temperatura ambiente por 15 minutos, luego concentrar para

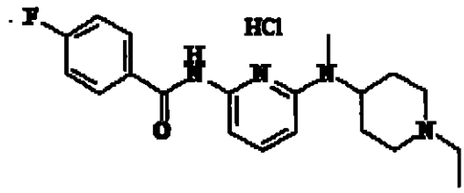
proveer el compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =329.3 (M+1); mp 152.4°C.

Ejemplo 86. 2-Cloro-4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Un método similar a Ejemplo 85 , usando 4-((6-(2-cloro-4-fluoro-benzoiloamino)-piridina-2-il)-metilo-amino)-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (Preparación 42), da el compuesto título como un sólido blanco (720 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 363.25 (M+1); mp 152.1°C.

Ejemplo 87. N-(6-((1-Etil-piperidina-4-il)-metilo-amino)-piridina-2-il)-4-fluoro-benzamida hidrocloruro

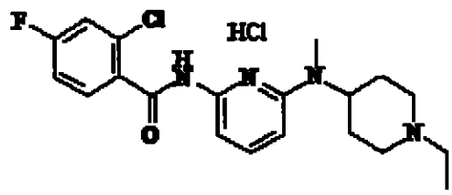


Poner 4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida (base libre del Ejemplo 85, 0.19 g, 0.57 mmol) en 6 mL de 1,2-dicloroetano y añadir acetaldehído (0.11 mL, 2.3 mmol). Mezclar por 1 hora entonces añadir

300

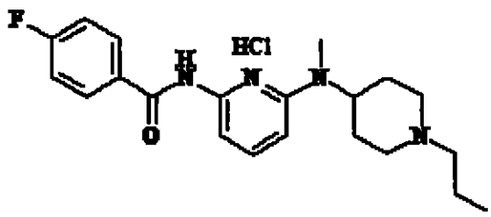
triacetoxiborohidrido de sodio (0.31 g, 1.4 mmol) y mezclar por 18 horas. Parar con 1N NaOH y diluir con agua y CH_2Cl_2. Separar y extraer la capa acuosa (2 veces), combinar orgánicos, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Cromatografía (gel de sílice, eluyendo con 0-10% 2M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2) para dar 0.119 g (60%) del producto. Disolver el material limpio en metanol y añadir 1 equivalente (17.9 mgI de NH_4Cl. Sonicar la reacción a temperatura ambiente por 15 minutos, luego concentrar para proveer el compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z =357.3 (M+1); mp 75.6°C.

Ejemplo 88. 2-Cloro-N-(6-((1-etil-piperidina-4-il)-metilo-amino)-piridina-2-il)-4-fluoro-benzamida hidrocloruro



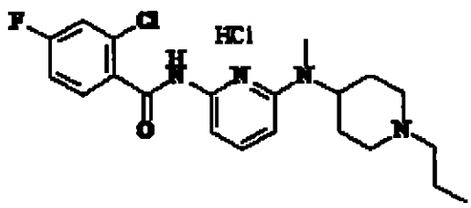
Un método similar al Ejemplo 87, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida (base libre del Ejemplo 86), da el compuesto título como un sólido blanco-amarillento (102 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 391.3 (M+1); mp 132.9°C.

Ejemplo 89. 4-Fluoro-N-(6-(metilo-(1-propilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



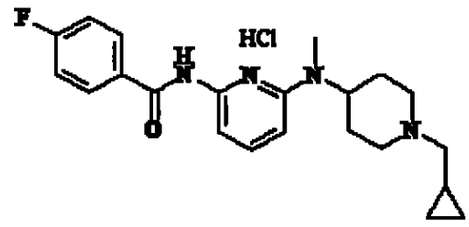
Un método similar al Ejemplo 87, usando 4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida (base libre del Ejemplo 85), y propionaldehído en vez de acetaldehído, da el compuesto título como un sólido blanco (77 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 371.4 (M+1); mp 84.7°C.

Ejemplo 90. 2-Cloro-4-fluoro-N-(6-(metilo-(1-propilo-piperidina-4-il)-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



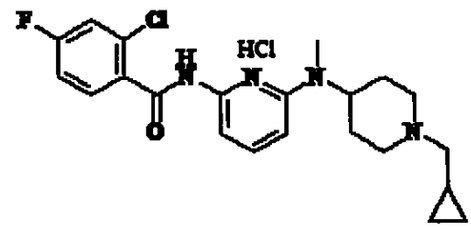
Un método similar al Ejemplo 87, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida (base libre del Ejemplo 86), y propionaldehído en vez de acetaldehído, da el compuesto título como un sólido blanco (41 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 405.32 (M+1); mp 258°C (dec).

Ejemplo 91. N-(6-((1-Ciclopropilometilo-piperidina-4-il)-metilo-amino)-piridina-2-il)-4-fluoro-benzamida hidrocloruro



Un método similar al Ejemplo 87, usando 4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida (base libre del Ejemplo 85), y ciclopropano carboxaldehído en lugar de acetaldehido, da el compuesto título como un sólido blanco (130 mg): espectro de masa (esprea de iones) m/z = 383.2 (M+1); mp 81.6°C.

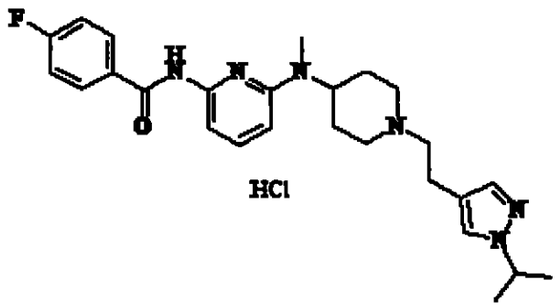
Ejemplo 92. 2-Cloro-N-(6-((1-ciclopropilometilo-piperidina-4-il)-metilo-amino)-piridina-2-il)-4-fluoro-benzamida hidrocloruro



Un método similar al Ejemplo 87, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida, el producto de base libre del Ejemplo 86, y

ciclopropano carboxaldehído, en lugar de acetaldehído, da el compuesto título como un sólido blanco (143 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 417.3 (M+1); mp 257.5°C.

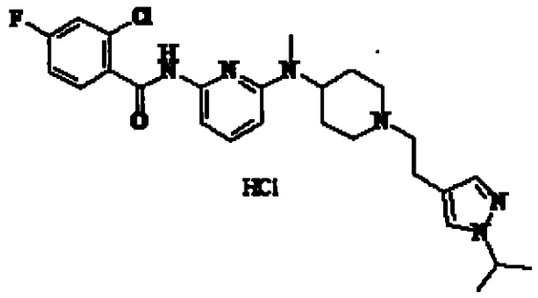
Ejemplo 93. 4-Fluoro-N-(6-((1-(2-(1-isopropilo-1H-pirazol-4-il)-etil)-piperidina-4-il)-metilo-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Combinar 2-(1-isopropilo-1H-pirazol-4-il)-etanol (Preparación 12, 2 g, 12.9 mmol) y trietilamina (3.6 mL, 25.9 mmol) en 30 mL de THF. Añadir metanosulfonil cloruro (1.3 mL, 15.6 mmol) y mezclar por 36 horas. Diluir con agua y acetato de etilo. Separar y extraer la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Combinar orgánicos, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar en vacío. Tomar una porción de esta mezcla cruda (0.17 g, 0.73 mmol) y combinar con 4-fluoro-N-(6-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida (base libre del Ejemplo 85,0.20 g, 0.60 mmol) en 4 ml de DMF. Añadir carbonato de potasio (0.25g, 1.8 mmol) y calentar a 80°C por 18 horas. Enfriar y diluir con agua y CH_2Cl_2. Separar y extraer la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Combinar

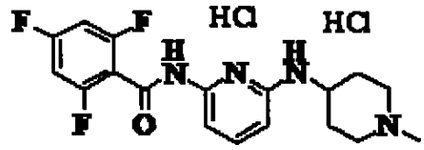
orgánicos, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar en vacío. Cromatografía (gel de sílice, eluyendo con 0-10% 2M NH_3-metanol/CH_2Cl_2) para dar 0.158 g del producto (57%). Disolver el aceite purificado en metanol, añadir NH_4Cl (18.2 mg, 1 eq) como un sólido, y sonicar la solución a temperatura ambiente por 15 minutos. La concentración provee el compuesto título: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 465.4 (M+1); mp 85.8°C.

Ejemplo 94. 2-Cloro-4-fluoro-N-(6-((1-(2-(1-isopropilo-1H-pirazol-4-il)-etil)-piperidina-4-il)-metilo-amino)-piridina-2-il)-benzamida hidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 93, usando 2-cloro-4-fluoro-N-(6-metilpiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida (Ejemplo 86, 150 mg, 0.4 mmol), da el compuesto título como un sólido blanco (114 mg): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 499.36 (M+1); mp 96.7°C.

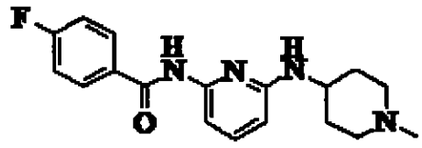
Ejemplo 95. 2,4,6-Trifluoro-N-(6-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida dihidrocloruro



Combinar N-(6-amino-piridina-2-il)-2,4,6-trifluoro-benzamida (Preparación 43, 668 mg, 2.5 mmol), 1-metilo-4-piperidona (566 mg, 5.0 mmol), ácido acético (450 mg, 0.43 mL, 7.5 mmol), mallas moleculares 4Å (1 g) y 1,2-dicloroetano, mezclar por 30 minutos a temperatura ambiente, luego añadir triacetoxiborohidrido de sodio (1.325 g, 6.25 mmol) en porciones. Añadir otro lote de 1-metilo-piperidona (566 mg, 5.0 mmol) y triacetoxiborohidrido de sodio (1.325 g, 6.25 mmol), si la benzamida del comienzo está aún presente después de la reacción durante la noche. Parar la reacción con 0.1N NaOH en solución. Extraer la mezcla con etilacetato tres veces. Combinar capas orgánicas, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar para tener un residuo. Cromatografía (gel de sílice, 4% 2M NH_3-metanol en CH_2Cl_2) da 571 mg (63%) de la base libre del compuesto título. Diluir la base libre en CH_2Cl_2 (1 mL), añadir 1M HCl/Et_2O (5.6 mL, 5.6 mmol), remover el sobrenadante, lavar el sólido blanco con éter cuatro veces y secar en horno de vacío para rendir 600 mg (88%) de la base libre del compuesto título. Usando un método de formación de sales similar al descrito en el Ejemplo 53 da

el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 365.0 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.50 (1H, s), 7.49 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.51 (m, 2H). Sal di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{18}H_{19}F_3N_4O \cdot 2HCl$: C, 49.44; H, 4.84; N, 12.81. Encontrado: C, 49.31; H, 4.96; N, 12.49.

Ejemplo 96. 4-Fluoro-N-(6-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida sal dihidrocloruro

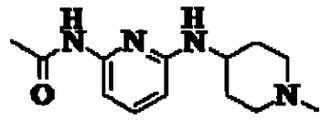


Disolver 2,6-diaminopiridina (1.637 g, 15 mmol) en dioxano (15 mL) y enfriar a 0°C por 10 minutos. Añadir 4-fluorobenzoilo cloruro (793 mg, 0.59 mL, 5.0 mmol) lentamente. Después de 40 minutos, remover el baño de hielo y mezclar la reacción a temperatura ambiente. Usar el método y procedimientos de purificación descritos en la Preparación 43 para proveer N-(6-Amino-piridina-2-il)-4-fluoro-benzamida como un sólido un poco amarillento (1.170 g, 100%): espectro de masa (esprea de iones) m/z = 232.0 (M+1).

Usando un método similar a la Preparación 43, usando la benzamida de arriba (580 mg, 2.51 mmol, 493 mg) da 493 mg (60%) del compuesto título como un sólido blanco. Usando un

método de formación de sales similar al descrito en el Ejemplo 53 da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 329.2 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.16 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (m, 4H), 1.53 (m, 2H). sal di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{18}H_{21}FN_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 51.56; H, 6.01; N, 13.36. Encontrado: C, 51.78; H, 5.65; N, 13.36.

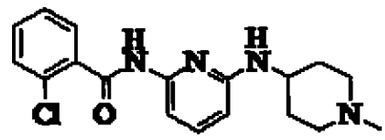
Ejemplo 97. N-(6-(1-Metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-acetamida sal dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 95 y THF como el solvente de reacción (40 mL), usando N-(6-amino-piridina-2-il)-acetamida (Preparación 44, 1.512 g, 10 mmol) da 597 mg (24%) de la base libre del compuesto título. Usando un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 53 da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 249.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.60 (s, br, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.56 (m 2H). Sal di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{13}H_{20}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$: C, 47.93; H, 6.96; N, 17.20.

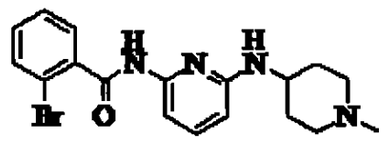
Encontrado: C, 47.94; H, 7.18; N, 16.77.

Ejemplo 98. 2-Cloro-N-(6-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-sal benzamidadihidrocloruro



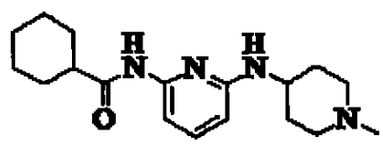
Usando un método similar al Ejemplo 95 con 1,2-dicloroetano/THF como solvente (1:1, 20 mL), usando N-(6-amino-piridina-2-il)-2-cloro-benzamida (Preparación 45, 500 mg, 2.02 mmol) da 285 mg (34%) de la base libre del compuesto título como un sólido blanco. Usando un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 53 da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 345.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.21 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.19 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.51 (m, 2H). Sal di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O \cdot 2HCl$: C, 51.75; H, 5.55; N, 13.41. Encontrado: C, 51.47; H, 5.38; N, 13.18.

Ejemplo 99. 2-Bromo-N-(6-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamidadihidrocloruro sal



Usando un método similar al Ejemplo 98, usando N-(6-amino-piridina-2-il)-2-bromo-benzamida (Preparación 46, 495 mg, 1.69 mmol) da 195 mg (25%) de la base libre del compuesto título como un sólido blanco. Usando un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 53 da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 389.1 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.09 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 6.19 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.54 (m, 2H). Sal de di-hidrocloruro: Análisis calculado para $C_{18}H_{21}BrN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 45.88; H, 5.13; N, 11.89. Encontrado: C, 45.95; H, 5.10; N, 11.73.

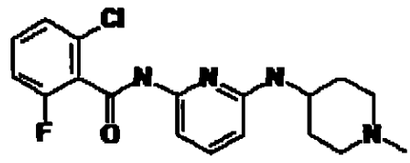
Ejemplo 100. Ciclohexano-ácido carboxílico (6-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-amida dihidrocloruro sal



Usando un método similar al Ejemplo 98, usando ciclohexano-ácido carboxílico(6-amino-piridina-2-il)-amida

(Preparación 47, 510 mg, 2.33 mmol) da 352 mg (39%) de la base libre del compuesto título. Usando un método de formación de sales similar a aquel descrito en el Ejemplo 53 da el compuesto título: Base libre: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 317.2 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.52 (s, br, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.13 (dd, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 7H), 1.83 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.27 (m, 3H). Sal dihidrocloruro: Análisis calculado para $C_{18}H_{28}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 54.27; H, 7.84; N, 14.06. Encontrado: C, 54.36; H, 7.83; N, 13.91.

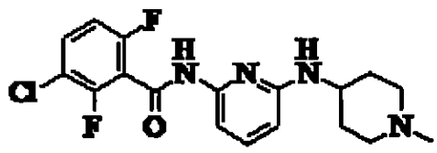
Ejemplo 101. 2-Cloro-6-fluoro-N(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida, base libre y sal dihidrocloruro



Bajo una atmósfera inerte, mover una mezcla de N-(6-aminopiridina-2-il)-2-cloro-6-fluorobenzamida (Preparación 48, 810 mg, 3.0 mmol), 1-metilo-4-piperidona (339 mg, 0.37 mL, 3.0 mmol), THF anhidro (50 mL), ácido acético glacial (0.52 mL, 9.2 mmol) a temperatura ambiente por 45 minutos. Añadir triacetoxiborohidrido de sodio (1 g, 4.6 mmol).

Permitir que la reacción ocurra por 4 días. Transferir la mezcla a acetato de etilo (200 mL), luego lavar una vez con NaOH acuoso (2N, 30 mL). Separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio anhidro. Remover el solvente bajo presión reducida. Lavar el residuo por cromatografía (gel de silice; 4%-6% (2M NH_3 en metanol)/CH_2Cl_2). Colectar el producto de base libre y convertir a su sal de dihidrocloruro tratándolo en CH_2Cl_2 con solución exceso de 1.0M HCl en dietil éter y añadir más éter para causar su precipitación como un sólido blanco (268 mg, da 20%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 363.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}ClFN_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 47.64; H, 5.33; N, 12.35. Encontrado: C, 47.69; H, 5.59; N, 11.85; ^1H NMR δ (metanol-d_4) 8.01(dd, 1H), 7.60(q, 1H), 7.44(d, 1H), 7.31(t, 1H), 6.91(d, 1H), 6.65(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

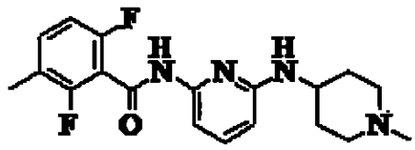
Ejemplo 102. 3-Cloro-2,6-difluoro-N-(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida y sal dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 101, usando N-(6-Aminopiridina-2-il)-3-cloro-2,6-difluorobenzamida(Preparación 49, 764 mg, 2.7 mmol), 1-metilo-4-piperidona (305 mg, .3 mL,

2.7 mmol), THF anhidro (50 mL), ácido acético glacial (0.46 mL, 8.1 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (848 mg, 4.0 mmol) da el compuesto título (sal dihidrocloruro: 335 mg, da 27%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 381.0 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{19}ClF_2N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 45.83; H, 4.91; N, 11.88. Encontrado: C, 46.33; H, 5.02; N, 11.36; (LY 635146) ^1H NMR δ (metanol-d_4) 7.99(dd, 1H), 7.77(m, 1H), 7.23(t, 1H), 6.91(d, 1H), 6.69(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H).

Ejemplo 103. 2,6-Difluoro-3-metilo-N-(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida y sal dihidrocloruro

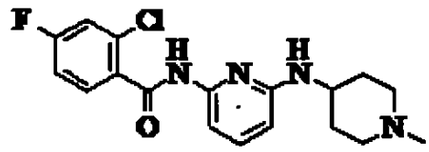


Usando un método similar al Ejemplo 101, usando N-(6-Aminopiridina-2-il)-2,6-difluoro-3-metilobenzamida (Preparación 50, 662 mg, 2.5 mmol), 1-metilo-4-piperidona (282 mg, .26 mL, 2.5 mmol), THF anhidro (50 mL), ácido acético glacial (0.42 mL, 7.5 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (795 mg, 3.75 mmol) da el compuesto título (sal dihidrocloruro: (208 mg, da 19%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 361.1 (M+1); Análisis calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_4O \cdot 2HCl$: C, 52.66; H, 5.58; N, 12.93. Encontrado: C, 52.70; H, 5.46; N, 12.75; ^1H NMR δ (metanol-d_4) 8.02(dd, 1H),

313

7.51(q, 1H), 7.09(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.63(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 2.31(s, 3H), 1.93(m, 2H)

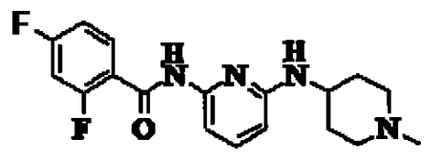
Ejemplo 104. 2-Cloro-4-fluoro-N-(6-(1-metilpiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida y sal dihidrocloruro



Bajo una atmósfera inerte, mover una mezcla de N-(6-aminopiridina-2-il)-2-cloro-4-fluorobenzamida (Preparación 38, 433 mg, 1.63 mmol), 1-metilo-4-piperidona (369.5 mg, 0.4 mL, 3.27 mmol), 1,2-dicloroetano (20 mL), mallas moleculares en polvo 4Å (1 g) por 15 min. Añadir ácido acético glacial (294 mg, 0.28 mL, 4.89 mmol). Después de 1 hora, añadir triacetoxiborohidrido de sodio (869 mg, 4.1 mmol). Permitir que la reacción transcurra durante la noche, transferir la mezcla de reacción a acetato de etilo (200 mL), luego lavar una vez con NaOH acuoso (2N, 30 mL). Separar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio anhidro, sacar el solvente bajo presión reducida. Limpiar el residuo por cromatografía (gel de sílice; 5%-6% (2M NH_3 en metanol/CH_2Cl_2). Colectar la base libre del producto (226 mg, da 38%). Convertir el producto a su sal dihidrocloruro tratándolo en CH_2Cl_2 con solución exceso de 1.0M HCl en dietil

éter y añadir más éter para causar su precipitación como un sólido blanco: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 363.0 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}ClFN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 48.61; H, 5.21; N, 12.60. Encontrado: C, 48.43; H, 5.11; N, 12.28; (LY 635148) ^1H NMR δ (metanol-d_4) 8.00(dd, 1H), 7.77(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.29(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.65(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

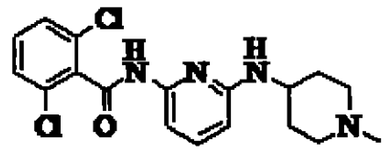
Ejemplo 105. 2,4-Difluoro-N-(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida y sal dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 101, usando N-(6-aminopiridina-2-il)-2,4-difluorobenzamida (Preparación 51, 617 mg, 2.48 mmol), 1-metilo-4-piperidona (280 mg, 0.3 mL, 2.48 mmol), THF anhidro (50 mL), ácido acético glacial (0.42 mL, 7.4 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (784 mg, 3.7 mmol) da el compuesto título (sal dihidrocloruro: 56.4 mg, da 5%): espectro de masa (esprea de iones): m/z = 347.3 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 50.48, H, 5.41, N, 13.08. Encontrado: C, 50.63, H, 5.43, N, 12.84; (LY 635150) ^1H NMR δ (metanol-d_4) 7.95(m, 2H), 7.20(m, 2H), 6.86(d, 1H), 6.73(d, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd,

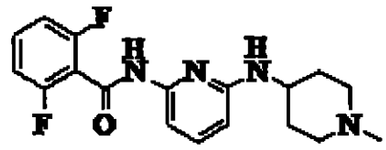
2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H)

Ejemplo 106. 2,6-Dicloro-N-(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida y su sal dihidrocloruro



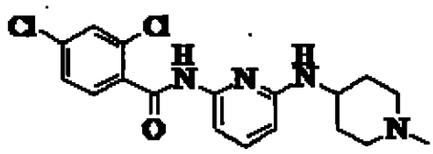
Usando un método similar al Ejemplo 104, usando N-(6-aminopiridina-2-il)-2,6-diclorobenzamida (Preparación 52, 569. mg, 2.0 mmol), 1-metilo-4-piperidona 450 mg, 0.5 mL, 4.0 mmol), 1,2-dicloroetano (15 mL), mallas moleculares en polvo 4Å (1 g), ácido acético glacial (360 mg, 0.34 mL, 6.0 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (1.06 g, 5.0 mmol) da el compuesto título (491 mg, da 66%): sal dihidrocloruro: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 379.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl$: C, 47.81; H, 4.90; N, 12.39. Encontrado: C, 47.59; H, 5.21; N, 12.00; (LY 641053) ^1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.79(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.47(t, 1H), 7.34(m, 3H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H)

Ejemplo 107. 2,6-Difluoro-N-(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida Base libre y sal dihidrocloruro



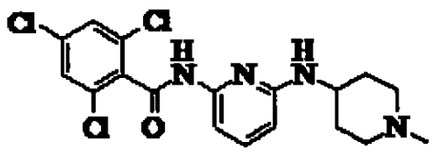
Usando un método similar al Ejemplo 104, usando N-(6-aminopiridina-2-il)-2,6-difluorobenzamida (Preparación 53, 536 mg, 2.2 mmol), 1-metilo-4-piperidona (486 mg, .53 mL, 4.3mmol), 1,2-dicloroetano (15 mL), mallas moleculares en polvo 4Å (1 g), ácido acético glacial (396 mg, 0.38 mL, 6.6 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (1.16 g, 5.5 mmol) da el compuesto título (596 mg, da 78%): sal dihidrocloruro: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 347.2 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 50.48, H, 5.41, N, 13.08. Encontrado: C, 50.76, H, 5.77, N, 12.70; ^1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.94(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.41(m, 2H), 6.97(t, 2H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H)

Ejemplo 108. 2,4-Dicloro-N-(6-(1-metilo-piperidina-4-ilamina)-piridina-2-il)-benzamida Base libre y sal dihidrocloruro



Usando un método similar al Ejemplo 104, usando N-(6-aminopiridina-2-il)-2,4-diclorobenzamida (Preparación 54, 621 mg, 2.24 mmol), 1-metilo-4-piperidona (510 mg, 0.55 mL, 4.48mmol), 1,2-dicloroetano (15 mL), mallas moleculares en polvo 4Å (1 g), ácido acético glacial (403.5 mg, 0.38 mL, 6.72 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (1.2 g, 5.6 mmol) da el compuesto título (397 mg, da 46%): sal dihidrocloruro:. espectro de masa (esprea de iones): m/z = 379.0 (M+1); Análisis calculado para $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$: C, 47.06; H, 5.00; N, 12.20. Encontrado: C, 47.49; H, 5.31; N, 11.72; ^1H NMR δ (metanol-d_4) 8.01(dd, 1H), 7.69(m, 2H), 7.53(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.67(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.64(d, 2H), 3.30(dd, 2H), 2.91(s, 3H), 2.37(d, 2H), 1.93(m, 2H).

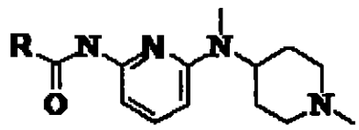
Ejemplo 109. 2,4,6-Tricloro-N(6-(1-metilopiperidina-4-ilamina)piridina-2-il)benzamida Base libre y sal HCl



Usando un método similar al Ejemplo 104 usando N-(6-amino-piridina-2-il)-2,4,6-tricloro-benzamida (Preparación 55, 375 mg, 1.18 mmol), 1-metilo-4-piperidona (270 mg, 0.29 mL, 2.37 mmol), 1,2-dicloroetano (15 mL), mallas moleculares en polvo 4Å (1 g), ácido acético glacial (0.21 g, 0.20 mL, 3.54 mmol), triacetoxiborohidrido de sodio (625 mg, 2.95

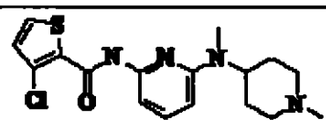
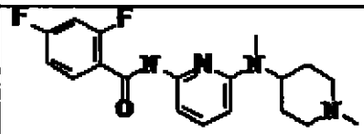
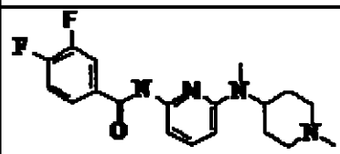
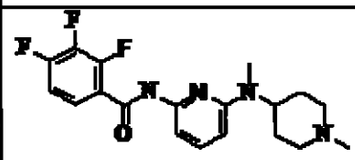
mmol) da el compuesto título (187 mg, da 45%): sal dihidrocloruro: espectro de masa (esprea de iones): m/z = 412.0 (M+1), ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.78(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.36(s, 2H), 6.18(d, 1H), 4.26(d, 1H), 3.55(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.28(s, 3H), 2.11(m, 4H), 1.50(m, 2H).

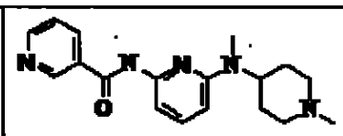
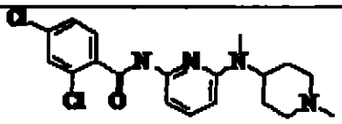
Ejemplos 110-115



Para los ejemplos 110-115, calentar N-metilo-N-(1-metilopiperidina-4-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 34, 200 µL de solución 0.5M en dioxano) y el cloruro de R-ácido apropiado (0.10 mmol) a 90°C por 2 horas. La mezcla de reacción es diluida con 10% ácido acético/metanol (0.5 mL). La solución resultante es directamente aplicada a una columna SCX 2g. Después de lavar completamente con metanol, la columna es eluida con 1M amonio-metanol y el eluyente es concentrado y purificado más aún por cromatografía de masa guiada de alto desempeño. Los compuestos son caracterizados por cromatografía usando una columna Metachem™ C18 (monocromo 3 micrones, 2.5 x 25 cm) usando un 10-90% solvente de gradiente B en 4.5 minutos, donde el solvente A es 0.1% ácido trifluoroacético en agua y el solvente B es 0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo. El procedimiento es

repetido en paralelo para los Ejemplos 110-115.

Ej.	Estructura	Nombre	Datos
110		3-Cloro-N-(6-(N'-metilo-N'-(1-metilopiperidina-4-il)amino)piridina-2-il)tiofenamida	LCMS Rf 1.47 Min. a 254 nm, m/e 365 (M+1).
111		2,4-Difluoro-N-(6-(N'-metilo-N'-(1-metilopiperidina-4-il)amino)piridina-2-il)benzamida	LCMS Rf 1.36 min. A 254 nm, m/e 361 (M+1).
112		3,4-Difluoro-N-(6-(N'-metilo-N'-(1-metilopiperidina-4-il)amino)piridina-2-il)benzamida	LCMS Rf 1.46 min. a 254 nm, m/e 361(M+1).
113		2,3,4-Trifluoro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida	LCMS Rf 1.46 min. a 254 nm, m/e 379 (M+1).

114		N-(6-(N'-metilo-N'-(1-metilopiperidina-4-il)amino)piridina-2-il)nicotinamida	LCMS Rf 1.05 min. a 254 nm, m/e 326 (M+1).
115		2,4-Dicloro-N-(3-fluoro-5-(N'-metilo-N'-(1-metilo-piperidina-4-il)amino)fenilo)benzamida	LCMS Rf 1.54 min. a 254 nm, m/e 393 (M+1).

Los compuestos de esta invención son útiles para incrementar la activación del receptor 5-HT_{1F} . Un incremento en la activación del receptor 5-HT_{1F} es útil para tratar una variedad de desórdenes los cuales han sido unidos a una transmisión menor de serotonina en mamíferos, esto es, dolores de cabeza de migraña. Ver Patente de Estados Unidos Número 5,708,008 demostrando la relación entre la activación del receptor 5-HT_{1F} y la migraña. La afinidad de ligar del receptor 5-HT_{1F} es determinada para demostrar el uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de migraña. La habilidad de los compuestos de esta invención

para ligar al receptor subtipo 5-HT_{1F} es medido esencialmente como descrito en N. Adham, et al., Proceedings of the National 15 Academy of Sciences (USA), 90:408-412, 1993.

Preparación de membrana:

Preparar membranas de células Ltk transferidas (preparadas con la secuencia del receptor humano 5-HT_{1F} que han crecido a una confluencia de 100%). Lavar las células dos veces con buffer salino con fosfatos, sacarlos de los platos de cultivo con 5 mL de buffer salino de fosfato enfriado a hielo, y centrifugar a 200 x g por 5 minutos a 4°C. Resuspender los gránulos en 2.5 mL de buffer Tris enfriado como hielo (20 mM Tris HCl, pH 7.4 a 23°C, 5 mM EDTA) y homogenizar con un destructor de tejidos Wheton. Centrifugar el lisado a 200 x g por 5 minutos a 4°C para aglomerar fragmentos grandes que son descartados. Colectar el sobrenadante y centrifugar a 40,000 x g por 20 minutos a 4°C. Lavar los gránulos resultantes una vez en un buffer de lavado Tris frío como hielo y resuspender en un buffer final conteniendo 50mM Tris HCl y 0.5 mM EDTA, pH 7.4 a 23°C. Mantener las preparaciones de membrana en hielo y utilizarlas para los ensayos de ligue de radioligandos en un tiempo menor de dos horas de la preparación. Determinar la concentración de proteína por el método de Bradford. Anal. Biochem.,

72:248-254, 1976.

Ligue de radioligandos:

El ligue [^{3}H] 5-HT es realizado usando ligeras modificaciones de las condiciones de ensayo 5-HT_{1D} reportadas por Herrick-Davis y Titeler (J. Neurochem., 50:1624-1631, 1988) con la omisión de enmascar a los ligandos. Conducir estudios de ligue de radioligandos a 37°C en un volumen total de 250 µL de buffer (50 mM Tris, 10 mM $MgCl_2$, 0.2 mM EDTA, 10 µM pargilina, 0.1% ascorbato, pH 7.4 a 37°C) en 96 platos de microtitulación Well. Realizar estudios de saturación usando [^{3}H] 5-HT a 12 concentraciones diferentes usando 4.5-5.5 nM [^{3}H] 5-HT. Usar 6-12 concentraciones de compuesto para obtener perfiles de ligamiento de drogas en experimentos de competencia. Las incubaciones se realizan por 30 minutos para los estudios de saturación y desplazamiento, basados en investigaciones iniciales que determinaron las condiciones de equilibrio de ligado. Definir ligamiento no específico en la presencia de 10 µM 5-HT. Iniciar ligamiento por la adición de parte homogénea de membrana 50 µL (10-20 µg). Terminar la reacción por filtración rápida a través de filtros de premojado (0.5% poiletilenimina) usando 48R Brandel Cell Harvester (Gaithersburg, MD). Lavar los filtros por 5 segundos con buffer frío como hielo (50 mM Tris HCl, pH=7.4 a 4°C), secar los filtros, y ponerlos individualmente en

frascos conteniendo 2.5 mL Readi-Safe (Beckman, Fullerton, CA); la radioactividad fue medida usando un contador de cintilleo líquido Beckman LS 5000TA. La eficiencia de contar promedios de [^{3}H] 5-HT entre 45-50%. Analizar los datos de ligamiento con análisis de regresión no-linear ayudados por computadora (Accufit y Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, OH). Convertir los valores IC_{50} a K_i usando la ecuación Cheng-Prusoff. Biochem. Pharmacol., 22:3099-3108 (1973). Realizar experimentos por triplicado. Compuestos representativos de la presente invención fueron investigados esencialmente como se describe arriba y se encontró que tenían alta afinidad por el receptor 5-HT_{1F}, como por ejemplo K_i de menos, mayores o iguales a cerca de 600 nM. Compuestos preferidos de la siguiente invención tienen K_i menor o iguales a cerca de 300 nM. Más aún, otros compuestos preferidos son aquellos teniendo un K_i menor o igual a cerca de 200 nM. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos que tienen un K_i menor o igual a cerca 50 nM. Compuestos ejemplificados tienen K_i menor o igual a cerca de 200 nM.

Medición de formación cAMP

Conforme fue reportado por R.L. Weinshank, et al., W093/14201, el receptor 5-HT_{1F} receptor está funcionalmente acoplado a una proteína G conforme medido por la habilidad de serotonina y drogas serotonérgicas para inhibir la producción

de forscolina estimulada cAMP en células NIH3T3 transferidas con el receptor 5-HT_{1F}. La actividad de ciclasa de adenilato es determinada usando técnicas estándares. Un efecto máximo es alcanzado por la serotonina. Un E_{max} es determinado dividiendo la inhibición de un compuesto de prueba por la extensión máxima y determinando un porcentaje de inhibición. N. Adham, et al., supra,; R.L. Weinshank, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 89:3630-3634, 1992; y las referencias citadas aquí. Incubar células transferidas con el receptor humano 5-HT_{1F} NIH3T3 (B_{max} estimado de estudios de competencia de un punto = 488 fmol/mg de proteína) en DMEM, 5 mM teofilina, 10 mM HEPES (4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico ácido) y 10 µM pargilina por 20 minutos a 37°C, 5% CO_2. Usar un rango de 6 concentraciones finales de compuestos prueba en incubaciones paralelas para obtener las curvas de efectos de droga. Obtener una curva de respuesta de dosis para 5-HT medido en paralelo, usando una dosis fija de metiotepina (0.32 µM), para uso en demostrar antagonismo competitivo. Añadir el compuesto de prueba o 5-HT a las células, y seguir inmediatamente con la adición de forscolina (10 µM) para iniciar producción estimulada cAMP. Incubar las células por 10 minutos a 37°C, 5% CO_2. Aspirar el medio y parar la reacción con 100 mM HCl. Enfriar los platos a 4°C por 15 minutos, centrifugar a restos celulares de gránulos (5

minutos, 500 x g), hacer alícuota del sobrenadante en recipientes y almacenar a -20°C hasta la valoración de formación de cAMP por ensayo de radioinmunidad (cAMP paquete de ensayo de radioinmunidad; Advanced Magnetics, Cambridge, MA). Cuantificar radioactividad usando un contador Packard COBRA Auto Gamma, equipado con software de reducción de datos. Compuestos representativos de la presente invención fueron investigados esencialmente como se describe arriba y se encontró que son agonistas del receptor 5-HT_{1F}.

Ensayo de extravasión de proteína

La inhibición de extravasión neuronal proteínica es un ensayo funcional para el mecanismo neuronal de la migraña. La habilidad de un compuesto de inhibir la extravasión neuronal proteínica puede ser probada como se describe en el siguiente ensayo. Anestesiar ratas Harlan Sprague-Dawley (225-325 g) o conejillos de indias de Charles River Laboratories (225-325 g) con pentobarbital de sodio (inyección intraperitoneal, 65 mg/kg o 45 mg/kg, respectivamente). Para cada animal, poner al animal en un marco estereotáxico (David Kopf Instruments) con la barra de incisión puesta a -3.5 mm para ratas o -4.0 mm para conejillos de indias. Hacer una incisión de media línea sagital en el cráneo, y taladrar dos pares de hoyos bilaterales a través del cráneo (6 mm posteriormente, 2.0 y 4.0 lateralmente en ambos lados de la línea media en ratas; 4

mm posteriormente y 3.2 y 5.2 mm lateralmente en ambos lados de la línea media en conejillos de indias, todas las coordenadas con referencia al bregma). Bajar pares de electrodos estimulantes de acero inoxidables, aislados excepto en los extremos (Rhodes Medical Systems, Inc.), a través de los hoyos en ambos hemisferios, un electrodo a un hoyo, a una profundidad de 9 mm (ratas) o 10.5 mm (conejillos de indias), de la dura. Exponer la arteria femoral e inyectar una dosis del compuesto prueba o solución salina negativa de control de forma intravenosa (1 mL/kg). Aproximadamente 7 minutos después, inyectar una dosis de 50 mg/kg de Evans Blue intravenosamente. Evans Blue es un tinte fluorescente que acompleja a las proteínas en la sangre y funciona como marcador para extravasión proteínica. Exactamente 10 minutos después de la inyección del compuesto prueba, estimular el ganglio izquierdo trigeminal por 3 minutos a una intensidad de corriente de 1.0 mA (5 Hz, 4 mseg de duración) con un potenciostato/galvanostato Modelo 273 (EG&G Princeton Applied Research). Quince minutos siguiendo a la estimulación, matar el animal por exsanguinación con 20 mL de salino. Remover el tope del cráneo para facilitar la remoción de muestras de membranas durales. Remover las muestras de membranas de ambos hemisferios, enjuagar con agua, extender de forma plana en portaobjetos de microscopio, secar el tejido en un secador de portaobjetos de microscopio, y aplicar una cubierta de

solución 70% glicerol/agua. Cuantificar la cantidad de tinte Evans Blue en cada muestra usando un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de raya, un espectrofotómetro, una plataforma motorizada manejada por computadora, y una interfase a una computadora personal. Para cada muestra de membrana dural, medir fluorescencia a 25 puntos (pasos de 500 cubriendo un área cuadrada 2.5 x 2.5 mm) usando una longitud de onda de excitación de aproximadamente 535 nm y midiendo la intensidad de emisión a una longitud de onda de 600 nm. Determinar la media y desviación estándar de estas mediciones. La extravasión inducida por la estimulación eléctrica del ganglio trigeminal es un efecto ipsilateral (esto es, ocurre solo en el lado de la dura en que fue estimulado el ganglio trigeminal). Esto permite que la dura estimulada sea usada como el tejido de prueba y la mitad no estimulada de la dura sea usada como control. La tasa de la cantidad de extravasión en la dura del lado estimulado comparado con el lado no estimulado es calculado. Los controles salinos dan una tasa de aproximadamente 2.0 en ratas y 1.8 en conejillos de indias. En contraste, un compuesto que efectivamente previene la extravasión en la dura tendrá una tasa de aproximadamente 1.0. Usando un rango de dosis de compuesto y múltiples animales a cada nivel de dosis, se genera una curva de respuesta de dosis para el compuesto prueba y aproximando la dosis que inhibe la

extravasión por 50% (ID_{50}). Compuestos representativos de la presente invención fueron estudiados esencialmente como se describe arriba. Se encontró que los compuestos inhibien significativamente la extravasión neuronal proteínica y son por tanto eficaces en el modelo neurogénico de extravasión de proteína de plasma para la migraña.

Contracción de Vena Safena de Conejo

Sacrificar conejos machos New Zealand White (3-6 lbs) (Hazleton, Kalamazoo, MI) por medio de una dosis letal de pentobarbital de sodio (325 mg) inyectado a la vena del oído. Diseccionar el tejido de vena safena libre de tejido conectivo, canular in situ con tubos de polietileno (PE50, diámetro externo = 0.97 mm) y poner en platos petri conteniendo solución de Krebs modificada (118.2 mMol NaCl, 4.6 mMol KCl, 1.6 mMol $CaCl_2 \cdot H_2O$, 1.2 mMol KH_2PO_4, 1.2 mMol $MgSO_4$, 10.0 mMol dextrosa y 24.8 mMol $NaHCO_3$). Doblar los extremos de dos agujas hipodérmicas de acero inoxidable de calibre 30 a una forma de L y ponerlas en el lumen de los tubos de polietileno. Gentilmente empujar el tejido de la vena de la cánula a las agujas. Separar las agujas y poner en la aguja inferior roscas para unir a una barra estacionaria de vidrio, y poner roscas en la aguja superior para unir un transductor de fuerza (Statham UC-3). Montar los tejidos en baños orgánicos conteniendo 10 mL de solución modificada de

Krebs. Mantener las soluciones de baño a 37°C y aerear con 95% O_2 y 5% CO_2. Aplicar una fuerza de descanso inicial óptima de 4 gramos al tejido de la vena. Registrar las contracciones isométricas como cambios en gramos de fuerza en un dinográfo Beckman con transductores Statham UC-3 y accesorios de microescala adjuntos. Permitir que los tejidos se equilibren de 1 a 2 horas antes de exposición al compuesto de prueba. Añadir 67 mM KCl al baño y registrar la contracción máxima. Limpiar el baño, permitir que el tejido se equilibre de nuevo bajo una fuerza de 4 gramos, añadir el compuesto de prueba y registrar la fuerza de la contracción. Añadir compuesto adicional para alcanzar la siguiente concentración en un rango de concentraciones de compuestos tal que genere curvas cumulativas de respuesta de concentración agonista para cada compuestò. Los tejidos pueden ser usados para generar hasta dos curvas de respuesta de concentración de agonista. Calcular el EC_{50} medio y la respuesta máxima del compuesto, dicho máximo es expresado como un porcentaje de la contracción máxima para el tejido en respuesta a los 67 mM KCl administrados inicialmente a cada tejido. Dos parámetros importantes pueden ser medidos con este ensayo de vasoconstricción, concentración de vena safena (EC_{50}) y máxima contracción como porcentaje de la respuesta máxima KCl ($\%_{max}$ KCl). La contracción de vena safena (EC_{50}) es una medida de la dosis requerida para contraer el tejido

hasta 50% de la respuesta máxima que el compuesto específico es capaz de mediar. La respuesta máxima que la vena safena es capaz de exhibir es medida después de la administración de una alta concentración (67 mM) de KCl. La contracción $\%_{max}$ KCl es la tasa de la respuesta máxima que el compuesto específico es capaz de mediar dividido por la respuesta máxima que el tejido puede producir cuando se estimula con KCl. Para propósitos de esta aplicación, un compuesto puede se considerado como no teniendo actividad vasoconstrictiva significativa si produce una contracción máxima menor que o igual a 5% de la contracción producida por 67 mM KCl positivo de control, a una concentración de compuesto de hasta 100 µM, cuando se investiga esencialmente como se describe arriba. Compuestos representativos de la presente invención fueron probados para su actividad vasoconstrictora en el ensayo de vena safena de conejos esencialmente como se describe arriba y se encontró que no eran significativamente vasoconstrictores. Todos los compuestos del la presente invención que fueron probados tenían $\%_{max}$ KCl menor que o igual a 10%. Esto contrasta notablemente con los compuestos del arte previo para el tratamiento de migraña enfocando el modelo vasoconstrictivo neuronal para el tratamiento de migraña, estos compuestos fueron seleccionados en la base de fuerte actividad vasoconstrictiva, como por ejemplo sumatriptan, que tiene un EC_{50} de 0.66 mM y un $\%_{max}$ KCl de

64.20 cuando se probó esencialmente como se describe arriba.

Selectividad para el receptor 5-HT_{1F}

Los compuestos de la presente invención son seleccionados relativamente por el receptor 5-HT_{1F}, particularmente en comparación a otros subtipos de receptor 5-HT_{1F}, específicamente otros receptores en la subclase 5-HT_1, como por ejemplo, pero sin limitación, los subtipos de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, y 5-HT_{1E}. La afinidad para estos subtipos de receptores puede ser fácilmente determinada por ligeras modificaciones a los ensayos descritos arriba de ligue de receptores radioligandos usando células con el subtipo deseado de receptor en vez de células transferidas con el subtipo de receptor 5-HT_{1F}. Las afinidades de ligue de compuestos representativos de la presente invención fueron determinadas por tales ensayos y se encontró que eran selectivos para el receptor 5-HT_{1F} , esto es, que la afinidad de los compuestos para el receptor 5-HT_{1F} era en total mayor que para los otros subtipos de receptores, particularmente para los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

Índice de especificidad

La especificidad de compuestos de la presente invención para la inhibición mediada por 5-HT_{1F} de extravasión neuronal proteínica en comparación a actividad vasoconstrictora puede

ser expresada por un Índice de Especificidad, que es la tasa de vasoconstricción a eficacia en inhibir la extravasión neuronal proteínica:

$$\text{Índice de especificidad} = \frac{\text{Vasoconstricción corregida } EC_{50} \text{ (M)}}{\text{Extravasión } ID_{50} \text{ (mMol/kg)}}$$

La Vasoconstricción Corregida toma en consideración la máxima contracción relativa a KCl para cada compuesto individual, y es definida como el valor de vasoconstricción EC_{50} dividido por el $\%_{max}$ KCl. Por ejemplo, sumatriptan tiene una vasoconstricción corregida EC_{50} de 1.03×10^{-8} M (0.66 mM EC_{50} ÷ 64.20 $\%_{max}$ KCl) y una inhibición de extravasión ID_{50} de 2.6x10-8 mMol/Kg, dando un Índice de Especificidad de 0.40. Así, el procedimiento para determinar el Índice de Especificidad de cualquier compuesto es como sigue:

1. Medir la afinidad del compuesto para el receptor 5-HT_{1F} usando el método de ligue de radioligandos descrito arriba;

2. Una vez que la afinidad para el receptor 5-HT_{1F} es establecida, determinar si el compuesto es un agonista, agonista parcial o antagonista del receptor 5-HT_{1F} por medio de su respuesta en la prueba cAMP descrita arriba;

3. Si se muestra que el compuesto es un agonista o agonista parcial con un E_{max} de al menos 50%, medir la

eficacia del compuesto en inhibición de extravasión de proteínas y contracción de vena safena usando las pruebas descritas arriba; y

4. Calcular el Índice de Especificidad como se muestra arriba.

Mientras que los compuestos con un Índice de Especificidad mayores que 1 son útiles para los métodos y usos de la presente invención, valores mayores para el Índice de Especificidad son preferidos. Un índice de especificidad mayor indica una especificidad mayor para la eficacia en la inhibición de extravasión neuronal proteínica o vasoconstricción. Así, compuestos preferidos tienen un Índice de Especificidad de más que 10 o igual a 10 (al menos 10), preferiblemente mayor que o iguales a 100 (al menos 100). Los compuestos más preferidos tienen un Índice de Especificidad mayor que o igual a 1000 (al menos 1000), y compuestos aún más preferidos tienen Índices de Especificidad mayores que o iguales a 5000 (al menos 5000).

Composiciones farmacéuticas

El tipo de composición farmacéutica usada para la administración de los compuestos empleados en los métodos de la presente invención puede ser dictada por los compuestos particulares seleccionados, el tipo de perfil farmacocinético deseado de la ruta de administración, y el estado del

paciente. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral, sublingual, nasal o inyectable son preparadas en una forma bien conocida en el arte farmacéutico y contienen al menos un compuesto activo. Ver con relación a esto: REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16th ed. 1980). En general, una composición farmacéutica de la presente invención incluye un ingrediente activo (un compuesto de la fórmula I) y es usualmente mezclada con un excipiente, diluido por un excipiente o se encuentra dentro de tal portador que puede ser en la forma de una cápsula, papelillo, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser sólido, semi-sólido o material líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, grageas, papelillos, cápsulas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos conteniendo por ejemplo hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suave y dura, geles, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos empacados estérilmente. Para preparar una composición farmacéutica, puede ser necesario moler el compuesto activo para proveer el tamaño apropiado de partícula antes de combinarse con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es substancialmente insoluble,

generalmente es molido a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es substancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula es normalmente ajustado moliendo para proveer una distribución substancialmente uniforme en la composición farmacéutica, esto es, cerca de 40 mallas. En una modalidad de la presente invención, el rango de tamaño de partículas está entre 0.1 µm a cerca de 100 µm. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, 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 emulsificantes y suspensores; agentes preservativos tales como metilo- y propilohidroxibenzoatos; agentes endulzantes; y agentes savorizantes. Los compuestos de la invención pueden ser formulados para proveer liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de administración al paciente empleando procedimientos conocidos en el arte. Mientras es posible administrar un compuesto empleado en los métodos de esta invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos son generalmente administrados en la forma de composiciones

farmacéuticas conteniendo un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un ingrediente activo. Las formulaciones pueden ser administradas por una variedad de rutas incluyendo oral, bucal, rectal, intranasal, transdermal, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Muchos de los compuestos empleados en los métodos de esta invención son efectivos como composiciones tanto inyectables como orales. Para administrar transdermalmente, se necesita un aparato de entrega transdermal ("parche"). Tales parches transdermales pueden ser usados para proveer infusión continua o discontinua de un compuesto de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdermales para la entrega de agentes farmacéuticos es bien conocida en el arte. Consultar por consiguiente, la Patente de Estados Unidos Número 5,023,252. Tales parches pueden ser construidos para entrega continua, pulsátil o en demanda para agentes farmacéuticos. Frecuentemente, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al cerebro, ya sea directa o indirectamente. Las técnicas directas usualmente involucran el emplazamiento de un catéter de entrega de drogas al sistema ventricular del huésped para sobrepasar la barrera sanguínea del cerebro. Un sistema implantable de entrega como este, usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo, es descrito en la Patente de Estados Unidos

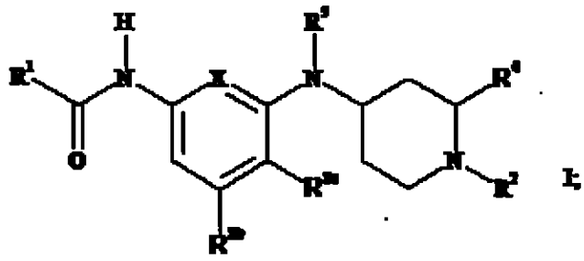
5,011,472, que es incorporada aquí para referencia. La entrega de drogas hidrofílicas puede ser mejorada por infusión intra-arterial de soluciones hipertónicas, que pueden abrir transitoriamente la barrera sanguínea del cerebro. En una modalidad preferida de la presente invención se provee una composición farmacéutica conteniendo al menos un compuesto como se describe arriba en una composición farmacéutica adaptada para administración bucal y/o sublingual, o nasal. Esta modalidad provee administración del compuesto activo de una forma que evita complicaciones gástricas, tales como metabolismo de primer paso por el sistema gástrico y/o a través del hígado. Esta ruta de administración puede también reducir los tiempos de absorción, proveyendo un desencadenamiento más rápido del beneficio terapéutico. Los compuestos de la presente invención pueden proveer perfiles de solubilidad particularmente favorable para facilitar composiciones farmacéuticas sublinguales/bucales. Tales composiciones farmacéuticas requieren relativamente altas concentraciones de ingredientes activos para entregar cantidades suficientes de ingredientes activos al área de superficie limitada de la mucosa sublingual/bucal para la duración relativamente corta en que la composición farmacéutica está en contacto con el área de superficie, para permitir la absorción del ingrediente activo. Así, la muy alta actividad de los

compuestos de la presente invención facilita su adecuación para composiciones farmacéuticas sublinguales/bucales. Un compuesto de fórmula I es preferiblemente formulado en una forma de unidad de dosis, cada dosis conteniendo de cerca de 0.001 a cerca de 100 mg, usualmente cerca de 1.0 a 30 mg del ingrediente activo. El término "forma de unidad de dosis" se refiere a unidades discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado como se describe arriba. Los compuestos de la presente invención son generalmente efectivos a través de un amplio rango de dosis. Por ejemplo, dosis por día generalmente caen dentro del rango cerca de 0.0001 a 30 mg/kg de peso de cuerpo. En el tratamiento de adultos humanos, el rango de cerca de 0.1 a 15 mg/kg/día, en dosis simple o dividida, es especialmente preferido. Sin embargo, será entendido que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta escogida de administración, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente, y por tanto los rangos de dosis de arriba no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna forma. En

ciertos casos los niveles de dosis abajo del límite inferior del rango dicho pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos dosis aún mayores pueden ser empleadas sin causar ningún efecto secundario adverso, provisto que tales dosis largas sean primero divididas en dosis menores para administración durante el día.

REIVINDICACIONES:

1. Se reivindica un compuesto de fórmula I:



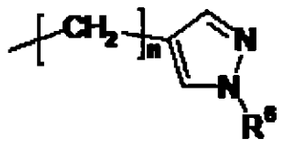
I;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, donde;

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

R^1 es C_2-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilo sustituido, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido;

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



II

Provisto, que cuando R^1 es C_2-C_6 alquilo o C_2-C_6 alquilo sustituido, R^2 es hidrógeno o metilo;

R^{3a}, R^{3b}, y, cuando X es $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, cada uno independientemente hidrógeno, flúor, o metilo, provisto, que

no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

R^5 es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, o C_3-C_6 cicloalquilocarbonil, provisto que cuando R^{3a} es otro que hidrógeno, R^5 es hidrógeno.

R^6 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, y.

n es un íntegro de 1 a 6 inclusivamente.

2. El compuesto, de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado en que R^4 es hidrógeno.

3. El compuesto de conformidad con, ya sea, la Reivindicación 1, o, Reivindicación 2, caracterizado en que R^{3a}, R^{3b} y, cuando X es $-C(R^{3c})=$, $R^{3c,}$ son cada uno independientemente hidrógeno o fluoro, provisto que no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno.

4. El compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 -3, caracterizado en que R^5 es hidrógeno o metilo.

5. El compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, caracterizado en que R^2 es hidrógeno o metilo.

6. El compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, caracterizado en que R^1 es fenil, fenil sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido.

7. El compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, caracterizado en que R^1 es fenil, fenil sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido, donde el heterociclo es seleccionado del grupo consistente de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinila, N-metilpirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, N-acetiltiazolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoquinilinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, e indolilo; y donde el fenil sustituido y heterociclo sustituido son tomados como significando que la mezcla de anillo está:

i. sustituida con uno a tres sustituyentes halo; o

ii. sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquiltio, ciano, y nitro, donde cada alquilo, alcoxi y alquiltio sustituyente puede ser sustituido aún más independientemente con C_1-C_2 alcoxi o con uno a cinco grupos halo cada uno independientemente seleccionado de flúor o cloro; o

343
343

iii. sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de feniloxi, benciloxi, feniltio, benciltio, y pirimidiniloxi, donde la parte feniloxi, benciloxi, feniltio, o pirimidiniloxi puede ser sustituida más aun con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halo, C_1-C_2 alquilo, y C_1-C_2 alcoxi, donde cada grupo alquilo y alcoxi puede ser sustituido aún más con 1 a 3 grupos flúor; o

iv. sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de C_1-C_4 acilo y C_1-C_4 alcoxicarbonil, y opcionalmente sustituido aún más con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de halo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, y C_1-C_4 alquiltio, donde cada alquilo, alcoxi, y grupo alquiltio puede ser sustituido más aún con 1 a 3 grupos flúor.

8. El compuesto, de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizado en que R^1 es fenil, fenil sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, donde el heterociclo es seleccionado del grupo consistente de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinila, N-metilopirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzodioxolilo, y tiazolidinilo; y donde sustituido significa que la mezcla del anillo está:

i. sustituida con uno a tres sustituyentes halo; o

ii. sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquilotio, ciano y nitro, donde cada alquilo, alcoxi y alquiltio sustituyente puede ser sustituido más aún independientemente con uno a cinco grupos flúor.

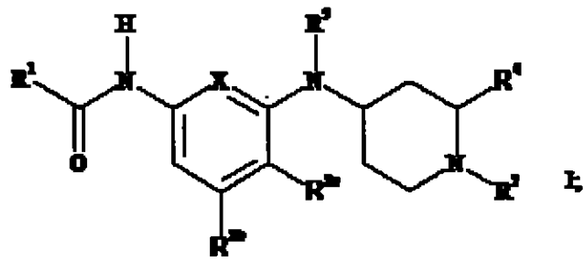
9. El compuesto, de acuerdo a la Reivindicación 7, caracterizado en que R^1 es fenil, fenil sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, donde el heterociclo es seleccionado del grupo consistente de piridinilo, tiofenilo, y furanilo y donde el fenil sustituido significa que la mezcla del anillo está:

i. sustituida con uno a tres sustituyentes halo; o

ii. sustituida con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, y ciano; y donde el heterociclo sustituido significa que la mezcla del anillo está mono-sustituida con halo.

10. Una composición farmacéutica conteniendo un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9 y un portador farmacéutico, diluyente o excipiente.

11. Un método para activar receptores 5-HT_{1F} en un mamífero comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal activación una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I:



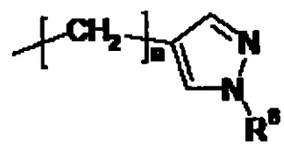
I;

o una adición de sal de ácido farmacéuticamente aceptable, donde:

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

R^1 es C_2-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilo sustituido, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo sustituido, fenil, fenil sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido.

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



II

provisto que cuando R^1 es C_2-C_6 alquilo o C_2-C_6 alquilo sustituido, R^2 es hidrógeno o metilo.

R^{3a}, R^{3b}, y, cuando X es $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, cada uno independientemente hidrógeno, flúor o metilo, provisto que no

más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno.

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

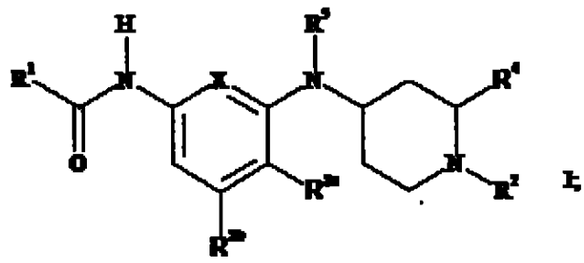
R^5 es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, o C_3-C_6 cicloalquilocarbonil, provisto que cuando R^{3a} es otro que hidrógeno, R^5 es hidrógeno.

R^6 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y.

n es un íntegro de 1 a 6 inclusive.

12. El método, de conformiad con la Reivindicación 11, caracterizado en que el mamífero es un humano.

13. Un método para inhibir la extravasión neuronal proteínica en un mamífero, comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal inhibición una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I:



I;

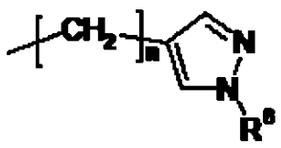
o una adición de sal de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, donde;

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

R^1 es C_2-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilo sustituido, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo sustituido, fenil, fenil

sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.

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



II

provisto que cuando R^1 es C_2-C_6 alquilo o C_2-C_6 alquilo sustituido, R^2 es hidrógeno o metilo.

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

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

R^5 es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, o C_3-C_6 cicloalquilocarbonil, provisto que cuando R^{3a} es otro que hidrógeno, R^5 es hidrógeno.

R^6 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y.

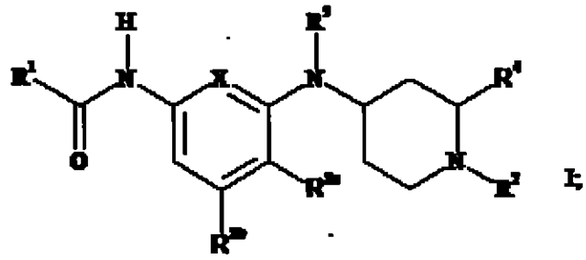
n es un íntegro de 1 a 6 inclusive.

14. El método, de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizado en que el mamífero es humano.

15. Un método para el tratamiento o prevención de

348
348

migrañas en un mamífero comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I:



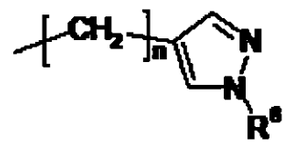
I;

o una adición de sal de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, donde;

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

R^1 es C_2-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilo sustituido, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo sustituido, fenil, fenil sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.

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



II

provisto que cuando R^1 es C_2-C_6 alquilo o C_2-C_6 alquilo sustituido, R^2 es hidrógeno o metilo.

R^{3a}, R^{3b}, y, cuando X es $-C(R^{3c})=$, R^{3c}, son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, o metilo, provisto que

no más de uno de R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} pueda ser otro que hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

R^5 es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, o C_3-C_6 cicloalquilocarbonil, provisto que cuando R^{3a} es otro que hidrógeno, R^5 es hidrógeno.

R^6 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, y.

n es un íntegro de 1 a 6 inclusive.

16 El método, de conformidad con la Reivindicación 15, caracterizado en que el mamífero es un humano.

17. Un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en que es para uso como farmacéutico.

18. Un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en su uso para activar receptores 5-HT_{1F} en un mamífero.

19. Un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en que su uso comprende inhibir la extravasión neuronal proteínica en un mamífero.

20. Un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en que su uso comprende

el tratamiento o prevención de migraña en un mamífero.

21. Un compuesto, de conformidad con cualquier de las Reivindicaciones 18-20, caracterizado además, en que el mamífero es un humano.

22. El uso de un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en que tal uso comprende la manufactura de un medicamento para la activación de los receptores 5-HT_{1F} en un mamífero.

23. El uso de un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en que tal uso comprende la manufactura de un medicamento para la inhibición de extravasión neuronal proteínica en un mamífero.

24. El uso de un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en que tal uso comprende la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de migraña en un mamífero.

25. El uso de un compuesto, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizado en que dicho uso comprende la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un desorden asociado con disfunción de los

receptores 5-HT_{1F} en un mamífero.

26. El uso, de conformidad con la Reivindicación 25, caracterizado en que el desorden asociado con el receptor 5-HT_{1F} es extravasión neuronal proteínica.

27. El uso, de conformidad con la Reivindicación 25 caracterizado por que el desorden asociado con el receptor 5-HT_{1F} es migraña.

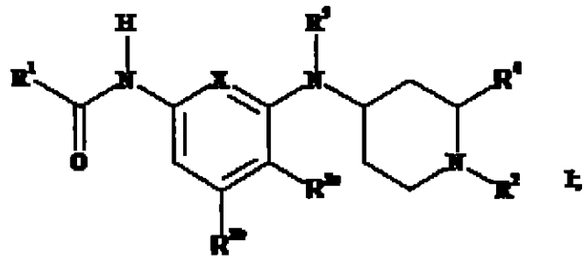
28. El uso, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 22-27, caracterizado por que el mamífero es humano.

29. Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento o prevención de migraña conteniendo un compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1-9 en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables para la misma.

352

RESUMEN

La presente invención se relaciona a compuestos de la fórmula I:



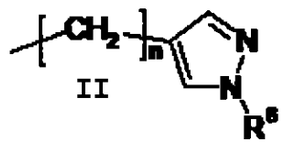
I;

o una adición de sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, donde;

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

R^1 es C_2-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilo sustituido, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo sustituido, fenil, fenil sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.

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



II

provisto que cuando R^1 es C_2-C_6 alquilo o C_2-C_6 alquilo sustituido, R^2 es hidrógeno o metilo.

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

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 alquilo.

R^5 es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, o C_3-C_6 cicloalquilocarbonil, provisto que cuando R^{3a} es otro que hidrógeno, R^5 es hidrógeno.

R^6 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo. Y.

n es un íntegro de 1 a 6 inclusive. Los compuestos de la presente invención son útiles para activar receptores 5-HT_{1F}, inhibiendo extravasión neuronal proteínica, y para el tratamiento o prevención de migraña en un mamífero.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
X16104		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2004/025607	03/09/2004	12/09/2003
Applicant		
ELI LILLY AND COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/025607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/58 C07D401/14 C07D401/12 C07D401/06 A61K31/444
A61K31/4436 A61K31/4439 A61K31/4409

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	✓ WO 2004/094380 A (YING BAI-PING ; BENESH DANA RAE (US); LILLY CO ELI (US); XU YAO-CHANG) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	1-29
P,A	✓ WO 03/084949 A (MANCUSO VINCENT ; VICTOR FRANTZ (US); YING BAI-PING (US); LIANG SIDNEY) 16 October 2003 (2003-10-16) the whole document	1-29
A	✓ WO 00/47559 A (NAPORA FREDDY ANDRE ; MANCUSO VINCENT (BE); KRUSHINSKI JOSEPH HERMAN J) 17 August 2000 (2000-08-17) cited in the application the whole document	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 February 2005	21/02/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Von Daacke, A

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/025607

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 11-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/025607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004094380 A	04-11-2004	WO 2004094380 A1	04-11-2004
WO 03084949 A	16-10-2003	AU 2003224719 A1	20-10-2003
		BR 0308495 A	01-02-2005
		CA 2478229 A1	16-10-2003
		EP 1492786 A1	05-01-2005
		HR 20040883 A2	31-12-2004
		WO 03084949 A1	16-10-2003
WO 0047559 A	17-08-2000	AU 770098 B2	12-02-2004
		AU 3694500 A	29-08-2000
		BR 0008112 A	13-11-2001
		CA 2360164 A1	17-08-2000
		CN 1340045 T	13-03-2002
		EP 1153013 A2	14-11-2001
		JP 2002536434 T	29-10-2002
		WO 0047559 A2	17-08-2000
		US 6777428 B1	17-08-2004

358

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06021173 00000000 Folios: 357
Fecha (D/M/A): 2006-03-03 09:22:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
-Descripción de la invención.	( )	(✓)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(✓)
COMPLETA (✓) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

359

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 21173
	Solicitud internacional	US2004/025607
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6535

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar la diferencia encontrada entre la publicación internacional y el petitorio presentado en fase nacional, en cuanto al autor MATHES, Brian Michael cuyo nombre aparece en el petitorio pero no en la publicación internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUN. 2006
jramos