

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 785**

51 Int. Cl.:
C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07866261 .6**
96 Fecha de presentación: **21.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2121614**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Nuevos derivados de ácidos amino nicotínico e isonicotínico como inhibidores de DHODH**

30 Prioridad:
22.12.2006 ES 200603250
23.04.2007 ES 200701086

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2012

73 Titular/es:
ALMIRALL, S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es:
CASTRO PALOMINO LARIA, JULIO CÉSAR;
ERRA SOLA, MONTSERRAT;
LOZOYA TORIBIO, MARÍA ESTRELLA y
NAVARRO ROMERO, ELOISA

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 785 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de ácidos amino nicotínico e isonicotínico como inhibidores de DHODH.

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la dihidroorotato- deshidrogenasa (DHODH). Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejorar por inhibición de la dihidroorotato-deshidrogenasa, tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema inmune e inflamatorias, trastornos destructivos de los huesos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas.

La enzima dihidroorotato-deshidrogenasa (DHODH) es la enzima que cataliza la cuarta etapa de la ruta biosintética de las pirimidinas, es decir, la conversión de dihidroorotato en orotato concomitantemente con una transferencia de electrones a la ubiquinona (cofactor Q) vía un mononucleótido intermedio de flavina (Loffler *et al.*, *Mol. Cell Biochem.*, 1997). En contraste con los parásitos (*Plasmodium falciparum*) (McRobert *et al.*, *Mol. Biochem. Parasitol.* 2002) y las bacterias (*E. coli*) que exclusivamente tienen esta ruta *de novo* como fuente de pirimidinas, las células de mamíferos tienen una ruta de rescate adicional.

Durante la proliferación homeostática, la ruta de rescate que es independiente de DHODH parece suficiente para el aporte celular de bases pirimidínicas. Solamente, las células con un elevado recambio (ciclo metabólico) y particularmente los linfocitos T y B necesitan para proliferar la ruta *de novo*. En estas células, la inhibición de DHODH detiene la progresión del ciclo celular suprimiendo la síntesis de ADN y consecuentemente la proliferación celular (Breedveld FC *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 2000). Por tanto, los inhibidores de DHODH muestran beneficiosos efectos inmunosupresores y antiproliferantes en enfermedades humanas caracterizadas por una proliferación celular anormal e incontrolable que causa la inflamación crónica y la destrucción de tejidos.

Además de suprimir la proliferación de linfocitos, los inhibidores de DHODH (es decir, teriflunomida, Maritimus (FK778) y brequinar) tienen una acción anti-inflamatoria por inhibición de la producción de citoquina y del factor nuclear (NF)-kB que señala la migración de monocitos y el aumento de la producción del factor de crecimiento transformante beta-1, e induce un cambio de la diferenciación de la subpoblación de células T coadyuvantes de tipo 1 (Th1) a tipo 2 (Th2) (Manna *et al.*, *J. Immunol.* 2000)(Dimitrova *et al.*, *J. Immunol.* 2002). Además, la diferenciación de osteoclastos mediada por RANKL disminuyó por inhibición de la DHODH (Urushibara *et al.*, *Arthritis Rheum.* 2004).

En experimentos de co-cristalización con dos inhibidores de DHODH, que llegaron a la fase de pruebas clínicas, los fármacos Brequinar (Dexter D.L. *et al.*; *Cancer Res.* 1985) y Teriflunomida (A77-1726), se encontró que ambos se unían a un sitio común, que también se cree que es sitio de unión del cofactor ubiquinona (Liu *et al.*; *Struc. Fold. Des.* 2000).

El primer inhibidor de la DHODH que se comercializó fue la leflunomida vendida con el nombre comercial Arava (EP 0780128, WO 97/34600). La leflunomida es el pro-fármaco de la teriflunomida, que es el metabolito activo que inhibe la DHODH humana con una actividad moderada (Fox *et al.*, *J. Rheumatol. Suppl.* 1998).

La leflunomida es un fármaco anti-reumático modificador de la enfermedad (tipo de fármaco que se conoce por las siglas DMARD de la expresión inglesa *disease modifying anti-rheumatic drug*) de Aventis, que fue aprobado en 1998 por la *Food and Drugs Administration* (FDA) de EE.UU. para el tratamiento de la artritis reumatoide y en 2004 por la EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) para el tratamiento de la artritis psoriática. Actualmente la leflunomida está en proceso de desarrollo para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la granulomatosis de Wegener (Metzler *et al.*; *Rheumatology* 2004; 43(3), 315-320) y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además, la teriflunomida, su metabolito activo es eficaz en la esclerosis múltiple y en el año 2006 se encuentra sometida a pruebas clínicas en la Fase III (O'Connor *et al.*, *Neurology* 2006).

Otros datos están apareciendo en otras enfermedades muy relacionadas, tales como la espondilitis anquilosante (Haibel *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 2005), la artritis idiopática poliarticular juvenil (Silverman *et al.*, *Arthritis Rheum.* 2005) y la sarcoidosis (Baughman *et al.*, *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004). Además, la leflunomida y el FK778 han mostrado una excelente actividad antiviral contra el citomegalovirus. La leflunomida está indicada comúnmente como terapia de segunda línea para enfermedades causadas por citomegalovirus después del trasplante de órganos (John *et al.*, *Transplantation* 2004). Además la leflunomida reduce la replicación del VIH en aproximadamente 75% a una concentración que puede obtenerse con la dosis convencional (Schlapfer E. *et al.*, *AIDS* 2003).

Debido a los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la dihidroorotato- deshidrogenasa, se han descrito recientemente diversos inhibidores de la DHODH para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y del sistema inmune, trastornos destructivos de los huesos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas. Véanse por ejemplo las solicitudes de patente internacional WO 06/044741; WO 06/022442; WO 06/001961, WO 04/056747, WO 04/056746, WO 03/006425, WO 02/080897 y WO 99/45926.

Las enfermedades o trastornos en las que la inhibición de la DHODH desempeña un papel incluye sin limitación: enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y del sistema inmune, trastornos destructivos de los huesos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas.

- 5 Las enfermedades autoinmunes que pueden tratarse incluyen, pero sin limitación: artritis reumatoide, artritis psoriática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, artritis idiopática poliarticular juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, fibromialgia y diabetes de tipo 1.

- 10 Las enfermedades inflamatorias y del sistema inmune que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de malestar respiratorio, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad del injerto contra huésped, sarcoidosis crónica, rechazo de trasplantes, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behcet, estados inflamatorios de los ojos, tales como conjuntivitis y uveítis.

- 15 Los trastornos destructivos de los huesos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a los mismos, osteoporosis, osteoartritis y trastornos de los huesos relacionados con mieloma múltiple.

Las enfermedades neoplásicas malignas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a las mismas, cáncer de próstata, de ovarios y de cerebro.

Los trastornos relacionados con la angiogénesis que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a los mismos, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

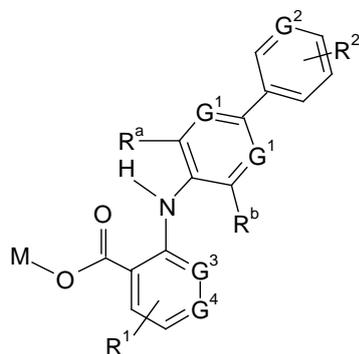
- 20 Las enfermedades virales que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a las mismas, infección por VIH, hepatitis e infección por citomegalovirus.

Las enfermedades infecciosas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación a las mismas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis por bacterias gram-negativas, síndrome de choque tóxico, Shigellosis y otras infestaciones por protozoos tales como malaria.

- 25 Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de los ácidos amino(iso)nicotínicos son nuevos y potentes inhibidores de la DHODH y por tanto pueden usarse en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

- 30 Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un método para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos y el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejorar por inhibición de la DHODH, seleccionándose el estado patológico o enfermedad de artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Así, la presente invención se refiere a nuevos derivados de los ácidos amino(iso)nicotínicos de fórmula (I)



- 35 Fórmula (I)

en donde:

- uno de los grupos G^1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR^c y el otro representa un grupo CR^c
 - G^2 representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR^d
 - R^1 representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y
- 40

grupos hidroxilo, y grupos cicloalquilo C₃₋₈ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo

- 5 • R² representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁₋₄ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁₋₄ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y grupos cicloalquilo C₃₋₈ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo
- 10 • R^a, R^b y R^c representan independientemente grupos seleccionados de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y grupos alcoxi C₁₋₄ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo
- 15 • R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁₋₄ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y grupos alcoxi C₁₋₄ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, grupos cicloalcoxi C₃₋₈ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo
- 20 • uno de los grupos G³ y G⁴ es un átomo de nitrógeno y el otro es un grupo CH,
- M es un átomo de hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable.

con la condición de que, cuando al menos uno de los grupos R^a y R^b representa un átomo de hidrógeno y G² es un grupo CR^d, entonces R^d representa un grupo seleccionado de grupos alcoxi C₁₋₄ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, grupos cicloalcoxi C₃₋₈ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo;

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en la presente memoria el término alquilo abarca radicales hidrocarbonados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes preferidos de los grupos alquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente átomos de halógeno.

30 Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec.*butilo y *terc.*butilo.

Tal como se usa en la presente memoria el término alcoxi abarca radicales que contienen el grupo oxo, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes preferidos de los grupos alcoxi son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente átomos de halógeno.

Ejemplos incluyen radicales metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec.*butoxi y *terc.*butoxi.

35 Como se usa en la presente memoria el término cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados y, salvo que se especifique lo contrario, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 8 átomos de carbono.

Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando un radical cicloalquilo lleva 2 o más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes preferidos de los grupos cicloalquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente átomos de halógeno.

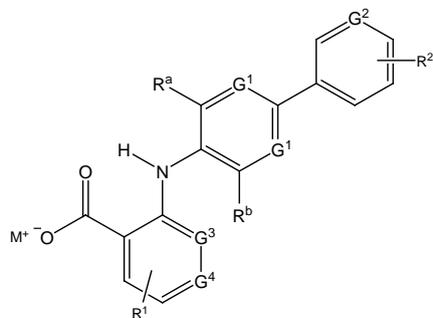
40 Como se usa en la presente memoria el término cicloalcoxi abarca radicales carbocíclicos saturados que contienen grupos oxo, y salvo que se especifique lo contrario, un radical cicloalcoxi tiene típicamente de 3 a 8 átomos de carbono.

45 Ejemplos incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi. Cuando un radical cicloalcoxi lleva 2 o más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes preferidos de los grupos cicloalcoxi son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente átomos de halógeno.

50 Como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

Como se usa en la presente memoria, la expresión átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente bromo o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

- 5 M puede ser un átomo de hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable. Cuando M es un catión farmacéuticamente aceptable, el compuesto representado por fórmula (I) puede ser alternativamente representado por la fórmula siguiente (I*)



(I*)

- 10 Como se usa en la presente memoria, la expresión catión farmacéuticamente aceptable abarca ambos cationes inorgánicos, por ejemplo, cationes de metal alcali (Li^+ , Na^+ , K^+), cationes alcalinotérreos (Ca^{2+} , Mg^{2+}), y otros cationes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica (Zn^{2+} , Al^{3+}), como cationes orgánicos, por ejemplo, ión amonio (NH_4^+) e iones amonio sustituidos, tales como NH_3R^{1+} , $\text{NH}_2(\text{R}^1)_2^+$, $\text{NH}(\text{R}^1)_3^+$ y $\text{N}(\text{R}^1)_4^+$, en el que cada R^1 se selecciona independientemente de un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo alquilo C_{1-4} y un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

- 15 Ejemplos de iones amonio sustituidos adecuados son: EtNH_3^+ , Et_2NH_2^+ , Et_3NH^+ , $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NH}_2^+$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$, $\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$ y $(\text{Ph})(\text{PhCH}_2)\text{NH}_2^+$. Un ejemplo de ión de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

- 20 Típicamente M es un átomo de hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado de Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} . Preferiblemente, M es un átomo de hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado de Li^+ , Na^+ y K^+ . Aún más preferible M es un átomo de hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado de Li^+ , y siendo más preferible cuando M es un átomo de hidrógeno.

Si M de fórmula (I) es un catión aceptable que tiene una carga superior a 1, entonces los aniones adicionales están presentes para mantener la electroneutralidad del compuesto. El contra-anión puede ser un anión X- tal como se define a continuación o un anión tal como se representa en la fórmula (I*) anterior.

- 25 Como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico (ciclámico) o *p*-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y metal alcalino-térreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

- 35 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario, en donde un equivalente de un anión (X^-) está asociado con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluensulfonato. X^- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

- 40 Como se usa en la presente memoria un N-óxido se forma de aminas terciarias básicas o iminas presentes en la molécula, usando un agente oxidante conveniente.

En una realización de la presente invención R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de bromo y flúor y grupos metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

En otra realización de la presente invención G^3 representa un átomo de nitrógeno y G^4 representa un grupo CH.

- 45 En todavía otra realización de la presente invención G^3 representa un grupo CH y G^4 representa un átomo de nitrógeno.

En todavía otra realización de la presente invención ambos grupos G^1 representan un grupo CR^c .

En otra realización de la presente invención cada R^c se selecciona independiente-mente de los grupos que consisten en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro y grupos alquilo C_{1-3} .

En todavía otra realización de la presente invención el grupo G^2 representa un grupo CR^d .

- 5 En otra realización de la presente invención R^d se selecciona del grupo que consiste en grupos, hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , 2,2,2-trifluoroetoxi y grupos cicloalcoxi C_{3-4} . Preferentemente, grupos alcoxi C_{1-3} , 2,2,2-trifluoroetoxi y grupos cicloalcoxi C_{3-4}

En otra realización de la presente invención R^a se selecciona del grupo que consiste en átomos de flúor, grupos metilo y grupos trifluorometoxi.

- 10 En todavía otra realización de la presente invención R^b se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y átomos de cloro.

En todavía otra realización de la presente invención R^2 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, preferiblemente átomos de hidrógeno y átomos de flúor.

- 15 En una realización preferida de la presente invención ambos grupos G^1 representan grupos $C(R^c)$, G^2 representa un grupo $G(R^d)$, preferentemente G^2 es un grupo seleccionado de $C(OH)$, $C(OMe)$ y $C(OEt)$; R^a es un átomo de flúor, R^b se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de flúor y R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, bromo y flúor, grupos metilo, etilo y ciclopropilo. Preferiblemente, ambos G^1 representan grupos CH , G^2 es un grupo seleccionado de $C(OMe)$ y $C(OEt)$; R^a es un átomo de flúor, R^b se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de flúor y R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, bromo y flúor y grupos metilo, etilo y ciclopropilo.
- 20

- En una realización preferida de la presente invención, R^c es un átomo de hidrógeno, R^d es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_{1-3} y R^2 es un átomo de hidrógeno, preferiblemente, R^c es un átomo de hidrógeno, R^d es alcoxi C_{1-3} y R^2 es un átomo de hidrógeno. Son particularmente preferidos los compuestos en donde G^3 representa un átomo de nitrógeno, G^4 representa un grupo CH y R^b es un átomo de flúor y los compuestos en donde G^3 representa un grupo CH , y G^4 representa un átomo de nitrógeno.
- 25

- En una realización preferida de la presente invención ambos grupos G^1 representan grupos $C(R^c)$, G^2 representa un grupo $C(R^d)$, R^a es un átomo de flúor, R^b se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de flúor y R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, bromo y flúor, grupos metilo, etilo y ciclopropilo. Preferiblemente, R^c es un átomo de hidrógeno, R^d se selecciona del grupo que consiste en grupos alcoxi C_{1-3} y cicloalcoxi C_{3-4} y R^2 es átomo de hidrógeno. Son particularmente preferidos los compuestos en donde G^3 representa un átomo de nitrógeno, G^4 representa un grupo CH y R^b es un átomo de flúor y los compuestos en donde G^3 representa un grupo CH , y G^4 representa un átomo de nitrógeno.
- 30

Los compuestos particulares individuales de la invención incluyen:

- 35 Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- 40 Ácido 2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2',3'-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3-cloro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- 45 Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3-cloro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

- Ácido 2-(3'-(difluorometoxi)-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-ciclobutoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-ciclobutoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- 5 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- 3-(3'-Etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- 3-(3-Fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- 10 3-(3'-Metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- 3-(3-Fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- Ácido 2-(3'-etoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2',3-difluoro-5'-isopropoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- 15 Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-hidroxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-bromo-2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-bromo-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-bromo-2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- 20 Ácido 2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 2-(3'-etoxi-5-fluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico y
- Ácido 2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico
- 25 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-etilnicotínico
- Ácido 5-bromo-2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- 30 Ácido 2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- 35 Ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-ciclopropilnicotínico

Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 5-ciclopropil-2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(2,3,5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-ciclopropilnicotínico

5 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3,5-difluoro-2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 5-cloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

10 Ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3,5-difluoro-2'-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 3-(3'-ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotínico

Son de notables interés:

Ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

15 Ácido 2-(3'-metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

3-(3'-Etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio

3-(3-Fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio

20 3-(3'-Metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio

Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico

Ácido 5-bromo-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 5-ciclopropil-2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico y

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico

25 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-etilnicotínico

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 5-ciclopropil-2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

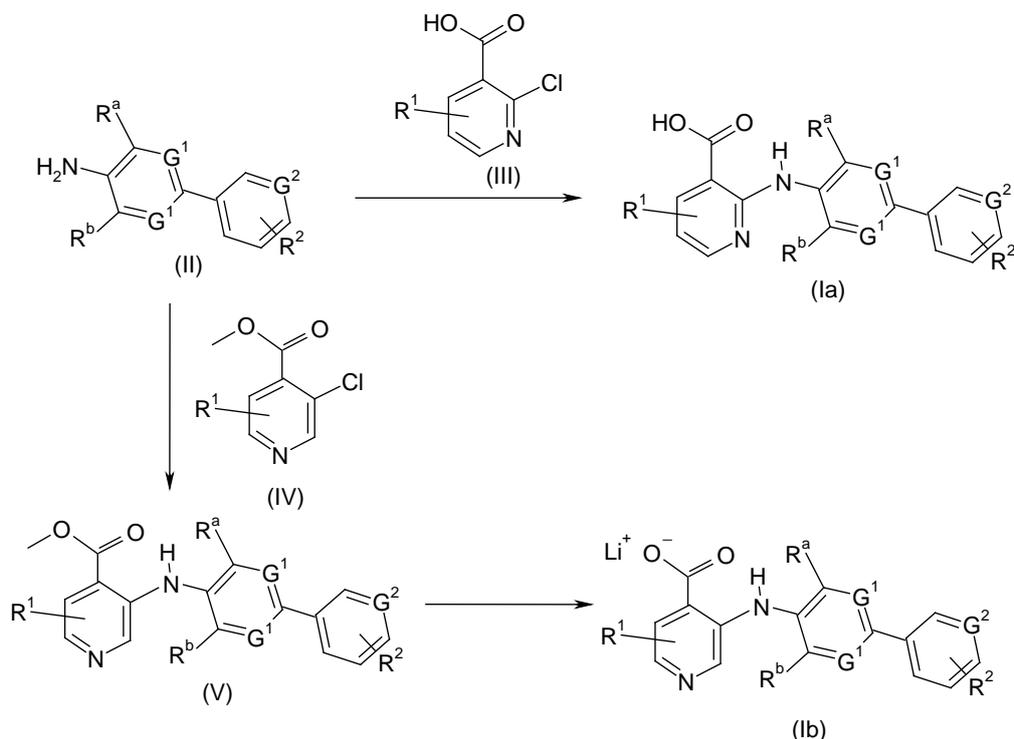
30 Ácido 5-ciclopropil-2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-ciclopropilnicotínico

Ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse mediante el siguiente esquema de síntesis representado en la figura 1.

Figura 1



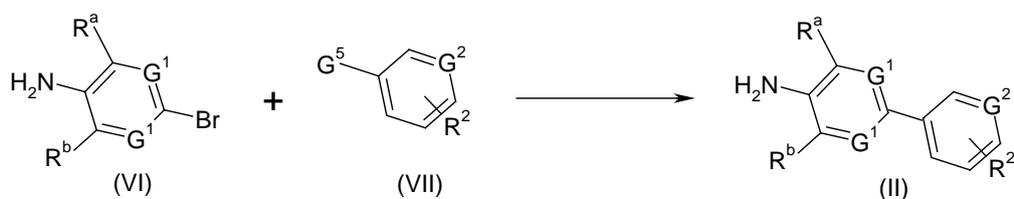
Los compuestos de fórmula general (Ia) (derivados del ácido nicotínico) pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos intermedios (II) con el ácido cloronicotínico (III) correspondiente en medios ácidos, tales como ácido acético como disolvente o ácido acético o ácido p-toluensulfónico, con un disolvente de alto punto de ebullición, tal como agua, xileno, etoxietanol, DME o DMF a una temperatura de 100 a 160°C. Estos compuestos también pueden prepararse en medios básicos, tales como DBU, DIEA o Cs₂CO₃ en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como xileno, etoxietanol, DMF o NMP.

Los compuestos de la fórmula general (Ib) (derivados del ácido isonicotínico) pueden prepararse mediante la saponificación del correspondiente éster metílico (V) con una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio usando un disolvente miscible con agua, tal como etanol o metanol a una temperatura de 0 a 50°C proporcionando la sal correspondiente.

Los compuestos de fórmula (V) pueden obtenerse acoplado las biarilanilinas (II) con el correspondiente cloroisonicotinato de metilo (IV). Estas reacciones pueden ser catalizadas mediante un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilideneacetona)-dipaladio(0), con un ligando, tal como 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)-9H-xanteno y en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte, tal como tolueno, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura de 80°C hasta el punto de ebullición del disolvente.

Las biarilanilinas de fórmula (II) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis representado en la Figura 2.

Figura 2

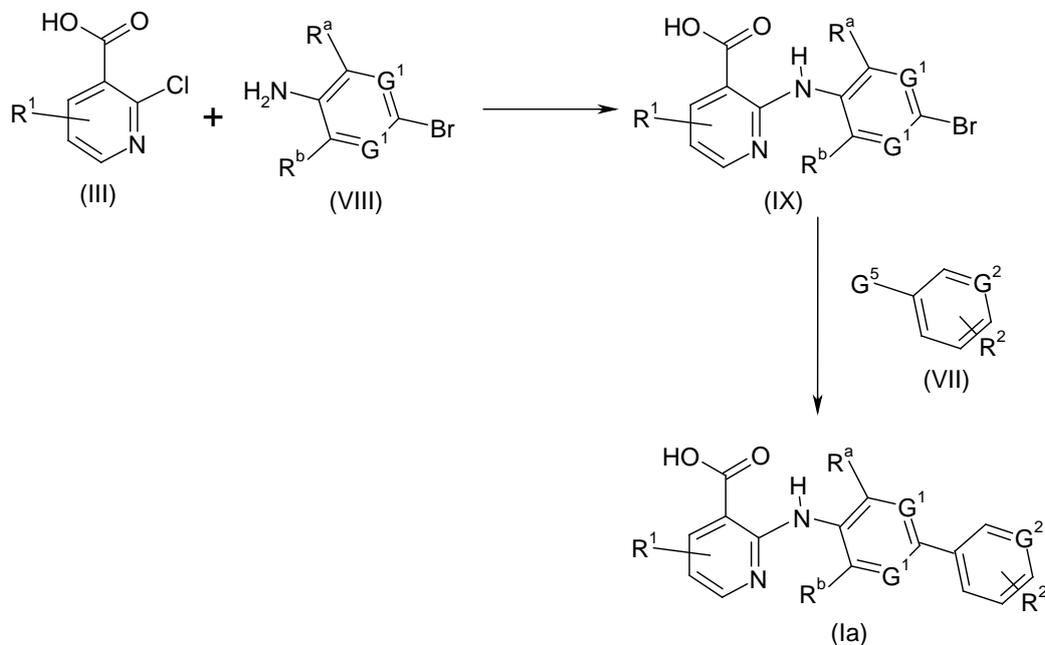


Un bromoderivado de fórmula (VI) se acopla con el correspondiente derivado de arilo de fórmula (VII) en las condiciones de una reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457), en donde G⁵ representa ácidos borónicos o boronatos o bajo las condiciones de una reacción de Stille, en donde G⁵ representa estannanos. Estas reacciones pueden ser catalizadas mediante un catalizador de paladio, tal como un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o tris(dibencilideneacetona)-dipaladio(0) en un disolvente orgánico aprótico, tal

como dioxano, tolueno, DMF o DME y en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio a una temperatura de 80°C a 140°C.

En el caso particular en donde R^a y R^b son ambos diferentes de hidrógeno, los compuestos de fórmula (Ia) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis representado en la Figura 3.

5 **Figura 3**

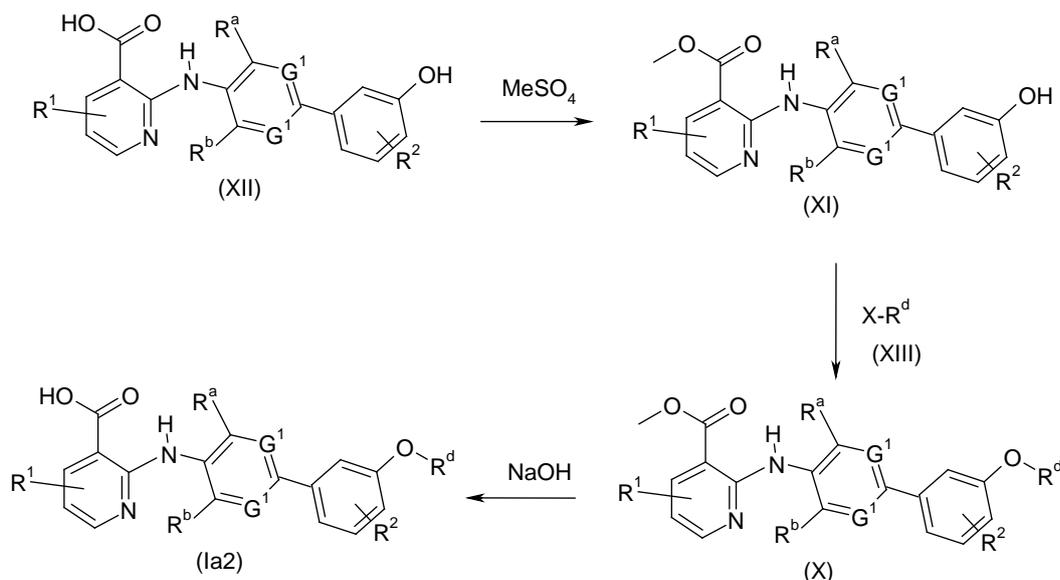


Los compuestos de fórmula (Ia) pueden obtenerse a partir de ácidos 2-(4-bromofenilamino)nicotínicos de fórmula (IX) y el correspondiente derivado de arilo de fórmula (VII) en las condiciones de una reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457), en donde G⁵ representa ácidos borónicos o boronatos o en las condiciones de una reacción de Stille, en donde G⁵ representa estannanos.

Los ácidos 2-(4-bromofenilamino)nicotínicos de fórmula (IX) se pueden obtener por la reacción de las bromoanilinas de fórmula (VIII) con el ácido cloronicotínico correspondiente (III) en medios ácidos, tales como ácido acético como disolvente o con un disolvente de alto punto de ebullición, tal como xileno, etoxietanol o DMF a una temperatura de 100 a 160°C. Alternativamente, la reacción puede realizarse en medios básicos, tales como DBU, DIEA o Cs₂CO₃ en disolvente de alto punto de ebullición tal como xileno, etoxietanol, DMF o NMP.

En el caso particular en donde G² es CR^d y R^d es hidroxilo los compuestos de fórmula (Ia2) se pueden preparar siguiendo la ruta de síntesis mostrada en la Figura 4.

Figura 4



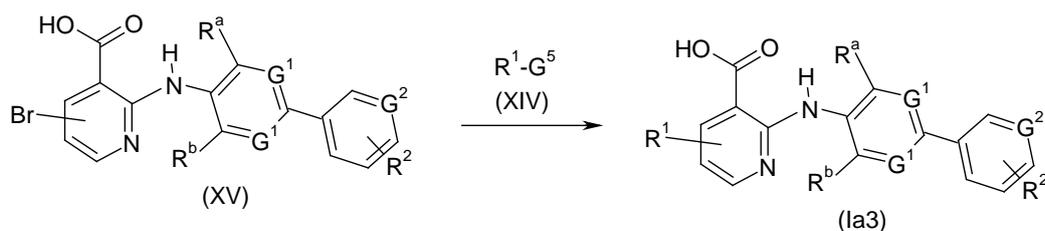
La reacción de los derivados del ácido nicotínico de fórmula (XII) con un agente metilante, tal como sulfato de dimetilo, con una base inorgánica, tal como hidrógeno-carbonato de sodio en un disolvente, tal como acetona a una temperatura de 0 al punto de ebullición del disolvente, proporciona los compuestos de nicotinato de metilo de fórmula (XI).

La reacción de los derivados de nicotinato de metilo de fórmula (XI) con un agente alquilante de fórmula (XIII), en donde R^d es como se ha definido anteriormente y X es un grupo saliente, tal como un átomo de cloro o bromo por métodos estándares proporciona los compuestos de fórmula (X).

Finalmente, la hidrólisis de los derivados de nicotinato de metilo de fórmula (X) con una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol a una temperatura de 0 a 50°C, proporciona los compuestos deseados de fórmula (Ia2).

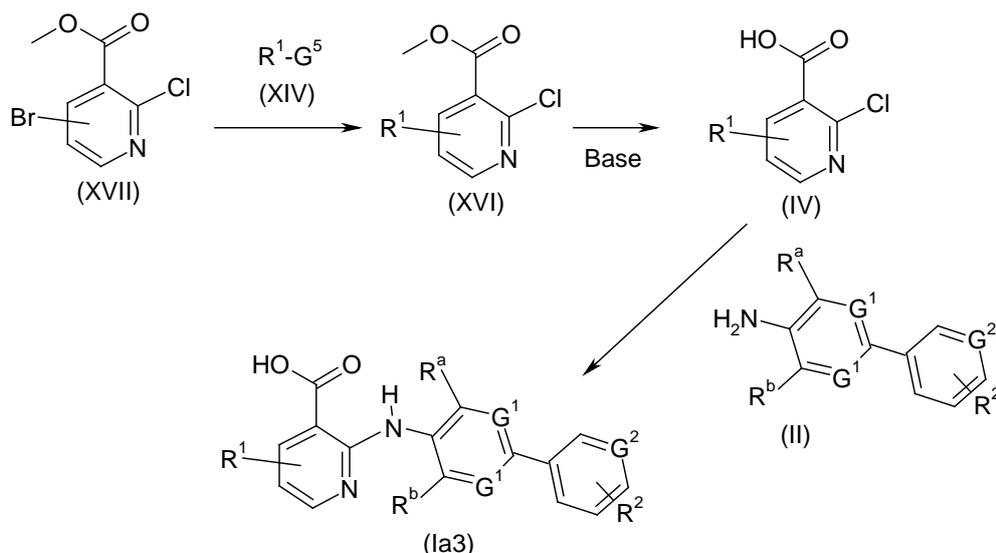
En el caso particular en donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} los compuestos de fórmula (Ia3) se pueden preparar siguiendo las rutas de síntesis mostradas en las Figuras 5 y 6.

Figura 5



La reacción de los ácidos bromonicotínicos de fórmula (XV) con el ácido alquilborónico, boronato o estannano correspondiente de fórmula (XIV) en las condiciones de una reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457), en donde G^5 representa ácidos borónicos o boronatos o en las condiciones de reacción de Stille, en donde G^5 representa estannanos proporciona los compuestos deseados de general fórmula (Ia3).

Figura 6



La reacción de bromonicotinatos de metilo de fórmula (XVII) con el ácido alquilborónico, boronato o estannano correspondiente de fórmula (XIV) en las condiciones de una reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457), en donde G⁵ representa ácidos borónicos o boronatos, o bajo las condiciones de una reacción de Stille, en donde G⁵ representa estannanos, proporciona los compuestos de fórmula general (XVI). La hidrólisis del nicotinato resultante de fórmula (XVI) con una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol a una temperatura de 0 a 50°C, proporciona derivados de ácido nicotínico de fórmula (IV). Los compuestos finales de fórmula (Ia3) se pueden obtener mediante la reacción de estos ácidos nicotínicos de fórmula (IV) con las anilinas correspondientes de fórmula (II) en medios ácidos, tales como ácido acético, como disolvente o con un disolvente de alto punto de ebullición, tal como xileno, etoxietanol o DMF a una temperatura de 100 a 160°C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en medios básicos, tales como DBU, DIEA o Cs₂CO₃ en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como xileno, etoxietanol, DMF o NMP.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los compuestos intermedios para su uso en la presente invención se ilustran por los siguientes Ejemplos (1 a 62) incluyendo los Ejemplos de Preparación (compuestos intermedios 1 a 51) que de ningún modo limitan el ámbito de la invención.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H (abreviadamente en lo sucesivo ¹H RMN) se registraron en un espectrómetro Varian Mercury 200. Los Espectros de masas de baja resolución (abreviadamente en lo sucesivo por sus EMBR) (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización por electropulverización (IEP). Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 mL), amoníaco (0,1 mL), metanol (500 mL) y acetonitrilo (500 mL) (B) y ácido fórmico (46 mL), amoníaco (0,115 mL) y agua (1000 mL) (A): inicialmente 0,5 min con 0% de B, luego de 0% a 95% de B en 6,5 min, y luego 1 min con 95% de B. El tiempo de reequilibración entre dos inyecciones fue 1 minuto. El caudal fue 0,4 mL/minuto. El volumen de inyección fue 5 microlitros. Los cromatogramas obtenidos con disposición de diodos se recogieron a 210 nm.

25 EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

COMPUESTO INTERMEDIO 1

3'-Etoxi-3-fluorobifenil-4-amina

A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (3,2 g, 17,05 mmol), K₂CO₃ 2M (24 ml, 48,00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,2 g, 1,02 mmol) en tolueno (120 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución del ácido 3-etoxifenilborónico (4,25 g, 25,61 mmol) en 31 ml de MeOH. La mezcla se calentó a 80°C durante una noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con una solución acuosa de K₂CO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de desarrollo rápido y se eluyó con hexano/AcOEt (desde 10/1 a 8/1). El sólido obtenido se recristalizó en hexano para dar 3,78 g del compuesto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 72%.

EMBR: m/z 232 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,44 minutos.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,4 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 4,1 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 2

3-Fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina

Se obtuvo (54%) a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido 3-(trifluorometoxi)fenil-borónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

5 EMBR: m/z 272 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,81 minutos.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,8 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,4 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 3

3'-Etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina

10 Se obtuvo (40%) a partir de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)anilina y ácido 3-etoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 298 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,04 minutos.

15 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 3,9 (s, 2H); 4,1 (q, J = 7,0 Hz, 2H) 6,8 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 4

3-Fluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

Se obtuvo (35%) a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

20 EMBR: m/z 218 (M+1)⁺.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,9 (s, 3H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 5

3'-Metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina

25 Se obtuvo (56%) a partir de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)anilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 284 (M+1)⁺.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,8 (s, 3H); 6,8 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,3-7,4 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 6

2,5-Difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

30 Se obtuvo (84%) a partir de 4-bromo-2,5-difluoroanilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 236 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,20 minutos.

COMPUESTO INTERMEDIO 7

35 **3'-Etoxi-2,5-difluorobifenil-4-amina**

Se obtuvo (66%) a partir de 4-bromo-2,5-difluoroanilina y ácido 3-etoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 250 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,58 minutos.

40 COMPUESTO INTERMEDIO 8

2',3-Difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

Se obtuvo (54%) a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido 2-fluoro-3-metoxifenil-borónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 236 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 5,93 minutos.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,8 (s, 2H); 3,9 (s, 3H); 6,9 (m, 3H); 7,1 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 9

2-Metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina

10 Se obtuvo (86%) a partir de 4-bromo-3-metilanilina y ácido 3-(trifluorometoxi)fenil-borónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 268 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,54 minutos.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,2 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 6,6 (m, 2H); 7,0 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,4 (m, 1H).

15 COMPUESTO INTERMEDIO 10

3-Cloro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina

Se obtuvo (78%) a partir de 4-bromo-2-cloroanilina y ácido 3-(trifluorometoxi)fenil-borónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 288 (M+1)⁺

20 Tiempo de retención: 7,12 minutos.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 5,6 (s, 2H); 6,9 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,2 (m, J = 8,2 Hz, 1H); 7,5 (m, 5H).

COMPUESTO INTERMEDIO 11

3-Cloro-3'-etoxibifenil-4-amina

25 Se obtuvo (79%) a partir de 4-bromo-2-cloroanilina y ácido 3-etoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 248 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,75 minutos.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,3 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,1 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 5,5 (s, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,4 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H); 7,5 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

30 COMPUESTO INTERMEDIO 12

3'-Etoxibifenil-4-amina

Se obtuvo (91%) a partir de 4-bromoanilina y ácido 3-etoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 214 (M+1)⁺

35 Tiempo de retención: 5,73 minutos

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 3,7 (s, 2H); 4,1 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 6,8 (m, 3H); 7,1 (m, 2H); 7,4 (m, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 13

3-Metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina

Se obtuvo (83%) a partir de 4-bromo-2-metilnilina y ácido 3-(trifluorometoxi)fenil-borónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 268 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,82 minutos.

- 5 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,2 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 6,7 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,1 (m, J = 7,8 Hz, 1H); 7,4 (m, 5H).

COMPUESTO INTERMEDIO 14

3-Cloro-3'-metoxibifenil-4-amina

- 10 Se obtuvo (87%) a partir de 4-bromo-2-cloroanilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 234 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,44 minutos.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,9 (s, 3H); 4,1 (s, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,5 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

- 15 COMPUESTO INTERMEDIO 15

3'-(Difluorometoxi)-3-fluorobifenil-4-amina

Se obtuvo (76%) a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina y 2-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 254 (M+1)⁺

- 20 Tiempo de retención: 6,24 minutos.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,9 (s, 2H); 6,5 (t, J = 73,8 Hz, 1H); 6,8 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 2H).

COMPUESTO INTERMEDIO 16

2-(3-Fluoro-3'-hidroxibifenil-4-ilamino)nicotinato de metilo

- 25 A una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-3'-hidroxibifenil-4-ilamino)nicotínico (1 g, 3,08 mmol) y NaHCO₃ (0,5 g, 6,17 mmol) en acetona (20 ml) se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (0,47 g, 3,70 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y luego se concentró. Al material bruto se añadió acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución de NaHCO₃ al 4% y salmuera. La fase orgánica se secó luego con MgSO₄ y se concentró al vacío para dar 0,4 g de sólido de color beige suficientemente puro para la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento = 36%

- 30 EMBR: m/z 339 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,02 minutos.

COMPUESTO INTERMEDIO 17

2-(3,5-Difluoro-3'-hidroxibifenil-4-ilamino)nicotinato de metilo

- 35 Se obtuvo (52%) a partir ácido de 2-(3,5-difluoro-3'-hidroxibifenil-4-ilamino)nicotínico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 16.

EMBR: m/z 357 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,26 minutos.

COMPUESTO INTERMEDIO 18

2-(3-Fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilamino)nicotinato de metilo

- 40 Una mezcla del compuesto intermedio 16 (0,36 g, 1,06 mmol), 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (0,26 g, 1,6 mmol) y carbonato de potasio (0,29 g, 2,13 mmol) en DMF se agitó a 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y

salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 27%.

EMBR: m/z 421 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,73 minutos.

5 COMPUESTO INTERMEDIO 19

2-(3'-Ciclobutoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotinato de metilo

Se obtuvo (48%) a partir del compuesto intermedio 16 y bromociclobutano siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 18.

EMBR: m/z 393 (M+1)⁺.

10 Tiempo de retención: 8,08 minutos.

COMPUESTO INTERMEDIO 20

2-(3'-Ciclobutoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotinato de metilo

Se obtuvo (26%) a partir del compuesto intermedio 17 y bromociclobutano siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 18.

15 EMBR: m/z 411 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,53 minutos.

COMPUESTO INTERMEDIO 21

Ácido 2-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)nicotínico

20 Una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (1,6 g, 10,15 mmol) y 4-bromo-2,6-difluoro-anilina (3,24 g, 15,58 mmol) en ácido acético (40 ml) se calentó durante una noche a 130°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente para dar un precipitado. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con ácido acético para proporcionar ácido 2-hidroxicotínico (subproducto). Un segundo sólido precipitó cuando el filtrado se concentró parcialmente para dar otro precipitado que correspondió a N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida (otro subproducto). Finalmente el filtrado se concentró hasta sequedad y se obtuvieron 3,14 g del compuesto deseado en forma de un sólido, que contenía algo de acetamida, pero la mezcla se usó para realizar la siguiente etapa de síntesis.

25 EMBR: m/z 329, 331 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,09 minutos.

COMPUESTO INTERMEDIO 22

30 **3-(3'-Etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotinato de metilo**

Una mezcla de 3-cloroisonicotinato de metilo (1,00 g, 5,83 mmol), compuesto intermedio 1 (1,35 g, 5,83 mmol), Cs₂CO₃ (2,66 g, 8,16 mmol) y Xantphos (0,68 g, 1,17 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó bajo atmósfera de argón durante 10 minutos. Luego se añadió Pd₂(dba)₃ (0,53 g, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexano/Et₃N (20/79/1) y se obtuvo el compuesto deseado. Rendimiento = 51%

35 EMBR: m/z 367 (M+1)⁺.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,26 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 7,72-7,45 (m, 4H); 7,3 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,05 (dd, J = 8,2, J = 1,8 Hz, 1H); 4,25 (c, J = 7 Hz, 2H); 4,12 (s, 3H); 1,61 (t, J = 7 Hz, 3H).

40

COMPUESTO INTERMEDIO 23

3-(3-Fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)isonicotinato de metilo

Se obtuvo (57%) a partir de 3-cloroisonicotinato de metilo y el compuesto intermedio 4 siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 22.

45 EMBR: m/z 353 (M+1)⁺.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,11 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,1 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,58-7,27 (m, 4H); 7,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,1 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 6,9 (dd, $J = 8,2$, $J = 2,5$ Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,87 (s, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 24

5 **3-(3'-Metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de metilo**

Se obtuvo (76%) a partir de 3-cloroisonicotinato de metilo y el compuesto intermedio 5 siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 22.

EMBR: m/z 419 ($M+1$)⁺.

10 ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,44 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,3 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,9 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 7,72 (m, 3H); 7,53 (m, 1H); 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,07 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,03 (s, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 25

3-(3-Fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de metilo

Se obtuvo (92%) a partir de 3-cloroisonicotinato de metilo y el compuesto intermedio 2 siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 22.

15 EMBR: m/z 407 ($M+1$)⁺.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,98 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 7,95 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 7,46-7,15 (m, 6H); 7,06 (m, 1H); 3,81 (s, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 26

3'-Etoxi-5-fluoro-2-metilbifenil-4-amina

20 Se obtuvo (80%) a partir de 4-bromo-2-fluoro-5-metilanilina y ácido 3-etoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 246 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,36 minutos.

25 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,4 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 2,2 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 4,1 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 6,7 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,9 (m, 4H); 7,3 (m, 1H)

COMPUESTO INTERMEDIO 27

5-Fluoro-2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina

Se obtuvo (92%) a partir de 4-bromo-2-fluoro-5-metilanilina y ácido 3-(trifluorometoxi)-fenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

30 EMBR: m/z 286 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,96 minutos.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,2 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 6,7 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,9 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,4 (m, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 28

35 **2',3-Difluoro-5'-isopropoxibifenil-4-amina**

Se obtuvo (95%) a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido 2-fluoro-5-isopropoxifenil-borónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 264 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,67 minutos.

40 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,3 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); 3,8 (s, 2H); 4,5 (m, 1H); 6,8 (m, 3H); 7,0 (m, 1H); 7,2 (m, 2H).

COMPUESTO INTERMEDIO 29

3,5-Difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

Se obtuvo (91%) a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 236 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 6,34 minutos.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,8 (s, 2H); 3,9 (s, 3H); 6,9 (m, 1H); 7,1 (m, 4H); 7,3 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 30

5-Fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-amina

10 Se obtuvo (80%) a partir de 4-bromo-2-fluoro-5-metilanilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el método experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 232 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,00 minutos.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,1 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,6 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 6,8 (m, 4H); 7,3 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

15 COMPUESTO INTERMEDIO 31

2-Cloro-5-metilnicotinato de metilo

20 A una solución de 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (1,05 g, 4,19 mmol), K₃PO₄ (2,95 g, 13,90 mmol), ácido metilborónico (0,32 g, 5,26 mmol) y triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,39 mmol) en tolueno/agua (16 ml/0,8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió Pd(OAc)₂ (0,04 g, 0,18 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se añadió acetato de etilo y esta capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 87%.

EMBR: m/z 186 (M+1)⁺

25 Tiempo de retención: 4,84 minutos.

COMPUESTO INTERMEDIO 32

Ácido 2-cloro-5-metilnicotínico

30 El compuesto intermedio 31 (0,38 g, 1,81 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió una solución de NaOH 2N (1,81 ml, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc/agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 94%

EMBR: m/z 172 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,25 minutos.

35 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 2,2 (s, 3H); 7,6 (d, J = 2,53 Hz, 1H); 8,0 (d, J = 2,53 Hz, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 33

2-(3'-(Ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotinato de metilo

Se obtuvo (83%) a partir del compuesto intermedio 17 y bromociclobutano siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 18.

40 EMBR: m/z 411 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,48 min

COMPUESTO INTERMEDIO 34

Ácido 5-bromo-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Una mezcla de ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (1,42 g, 6,01 mmol), el compuesto intermedio 21 (1,0 g, 4,01 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,5 g, 2,42 mmol) en agua (10 ml) se calentó durante una noche a 110°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se formó un precipitado. El sólido formado se filtró, se lavó con agua caliente y a continuación con MeOH frío. El sólido se lavó por último con éter diisopropílico y se secó en una estufa a vacío. Rendimiento = 63%.

EMBR: m/z 449, 451 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,52 min

COMPUESTO INTERMEDIO 35

Ácido 5-bromo-2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

10 Se obtuvo (73%) a partir del compuesto intermedio 30 y ácido 5-bromo-2-cloronicotínico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 34.

EMBR: m/z 431,433 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,98 min

COMPUESTO INTERMEDIO 36

15 1-Bromo-3-ciclopropoxibenceno

Una mezcla de 3-bromofenol (2,4 g, 13,9 mmol), bromociclopropano (6,66 ml, 83 mmol) y carbonato de potasio (9,6 g, 69,5 mmol) en DMF (16 ml) se calentó a 180°C en un horno de microondas durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de éter dietílico y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Se obtuvo un aceite, 2,87g, con una pureza del 81%. Este compuesto intermedio se usó en la siguiente reacción.

Tiempo de retención: 6,91 min.

COMPUESTO INTERMEDIO 37

2-(3-Ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

25 Una mezcla del compuesto intermedio 36 (2,87 g, 10,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,16 g, 16,4 mmol) y acetato de potasio (3,2 g, 32,7 mmol) en dioxano anhidro, se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (0,5 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. El producto en bruto se filtró a continuación por Celite, se lavó con dioxano y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en fase inversa eluyendo con un gradiente de agua y AcN/MeOH (1/1) (del 0% al 100% de AcN/MeOH(1/1)). Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 55%.

30 EMBR: m/z 261(M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,23 min

COMPUESTO INTERMEDIO 38

3,5-Difluoro-2-metilbifenil-4-amina

35 Se obtuvo (92%) a partir de 4-bromo-2,6-difluoro-3-metilnilina y ácido fenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 220 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,73 min

COMPUESTO INTERMEDIO 39

Ácido 5-bromo-2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

40 Se obtuvo (78%) a partir del compuesto intermedio 6 y del ácido 5-bromo-2-cloronicotínico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 34.

EMBR: m/z 433,435 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,77 min

COMPUESTO INTERMEDIO 40

2-Cloro-5-ciclopropilnicotinato de metilo

Se obtuvo (99%) a partir de 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo y ácido ciclopropilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 31.

EMBR: m/z 212 (M+1)⁺.

5 Tiempo de retención: 5,46 min

COMPUESTO INTERMEDIO 41

Ácido 2-cloro-5-ciclopropilnicotínico

Se obtuvo (65%) a partir del compuesto intermedio 40 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 32.

10 EMBR: m/z 198 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 4,29 min

COMPUESTO INTERMEDIO 42

Ácido 2-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-5-ciclopropilnicotínico

15 Se obtuvo (65%) a partir del compuesto intermedio 41 y 4-bromo-2,6-difluoroanilina siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 34.

EMBR: m/z 369,371 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,06 min

COMPUESTO INTERMEDIO 43

2,3,5-Trifluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

20 Se obtuvo (60%) a partir de 4-bromo-2,3,6-trifluoroanilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 254 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,45 min

COMPUESTO INTERMEDIO 44

25 **4-Bromo-2,6-difluoro-3-metilnilina**

A una solución de 2,6-difluoro-3-metilnilina (5 g, 34,9 mmol) en ácido acético (50 ml) se añadió gota a gota una solución de bromo (1,97 ml, 38,4 mmol) en ácido acético (10 ml) a 55°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se vertió en agua/hielo. Se obtuvo un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó en una estufa a vacío. Se obtuvieron 6,3 g de un sólido negro (rendimiento = 81%).

30 Tiempo de retención: 6,28 min

COMPUESTO INTERMEDIO 45

Ácido 2-(4-bromo-2,6-difluoro-3-metilfenilamino)nicotínico

Se obtuvo (46%) a partir del compuesto intermedio 44 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 34.

35 EMBR: m/z 343,345 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,50 min

COMPUESTO INTERMEDIO 46

Ácido 2-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-5-cloronicotínico

40 Se obtuvo (36%) a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina y ácido 2,5-dicloronicotínico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 34.

EMBR: m/z 363,365 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,09 min

COMPUESTO INTERMEDIO 47

2,3,5,6-Tetrafluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

- 5 Se obtuvo (91%) a partir de 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoroanilina y ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 272 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,49 min

COMPUESTO INTERMEDIO 48

3-(2-Fluorofenilamino)isonicotinato de metilo

- 10 Se obtuvo (34%) a partir de 3-cloroisonicotinato de metilo y 2-fluoroanilina siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 22.

EMBR: m/z 247 (M+1)⁺

COMPUESTO INTERMEDIO 49

3-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)isonicotinato de metilo

- 15 Se obtuvo (90%) a partir del compuesto intermedio 48 siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 44.

EMBR: m/z 323,325 (M+1)⁺

¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,9 (s, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,7 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,1 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

20 COMPUESTO INTERMEDIO 50

3-(2'-Cloro-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotinato de metilo

Se obtuvo (29%) a partir del compuesto intermedio 49 y ácido 2-clorofenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 357 (M+1)⁺.

25 COMPUESTO INTERMEDIO 51

3-(3'-Ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotinato de metilo

Se obtuvo (56%) a partir del compuesto intermedio 50 y 2-(3-ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto intermedio 1.

EMBR: m/z 379 (M+1)⁺

30 Tiempo de retención: 7,44 min

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

EJEMPLO 1

Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

- 35 Una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (4,86 g, 30,89 mmol) y el compuesto intermedio 4 (10,06 g, 46,34 mmol) en ácido acético (160 ml) se calentó durante una noche a 130°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado. El sólido formado se filtró, se lavó con ácido acético y éter dietílico y se secó en un horno de vacío. Rendimiento = 65%.

¹H RMN (200MHz, CD₃OD) δ ppm: 3,9 (s, 3H); 7,0 (m, 1H); 7,21 (m, 3H); 7,41 (t, 1H); 7,71 (m, 3H); 8,15 (dd, J = 6,05; 1,76 Hz, 1H); 8,83 (dd, J = 7,61, 1,76 Hz, 1H),

40 EMBR: m/z 339 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,09 minutos.

EJEMPLO 2

Ácido 2-(3'-etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (43%) a partir de ácido 2-cloronicotínico y el compuesto intermedio 1 siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,4 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); 4,1 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 6,9 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,2 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,4 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,5 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,7 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H); 8,3 (m, 1H); 8,5 (m, 1H); 8,7 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 10,8 (s, 1H).

EMBR: m/z 353 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 7,39 minutos.

10 EJEMPLO 3

Ácido 2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (37%) a partir del compuesto intermedio 2 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

- 15 ^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 7,0 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H); 7,4 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,7 (m, 5H); 8,3 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H); 8,5 (dd, $J = 4,7, 2,0$ Hz, 1H); 8,8 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 10,8 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H).

EMBR: m/z 393 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 7,63 minutos.

EJEMPLO 4

Ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

- 20 Se obtuvo (18%) a partir del compuesto intermedio 3 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,4 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 4,1 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,0 (m, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 8,3 (m, 1H); 8,5 (m, 1H); 8,9 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 11,2 (s, 1H).

EMBR: m/z 417 (M+1) $^+$.

- 25 Tiempo de retención: 7,65 minutos.

EJEMPLO 5

Ácido 2-(3'-metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (14%) a partir del compuesto intermedio 5 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

- 30 EMBR: m/z 405 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 7,44 minutos.

EJEMPLO 6

Ácido 2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

- 35 Se obtuvo (12%) a partir del compuesto intermedio 6 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 3,8 (s, 3H); 7,0 (m, 4H); 7,4 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,6 (dd, $J = 12,1, 7,4$ Hz, 1H); 8,3 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H); 8,5 (dd, $J = 4,7, 2,0$ Hz, 1H); 8,7 (dd, $J = 13,7, 7,0$ Hz, 1H); 11,0 (s, 1H).

EMBR: m/z 357 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 7,35 minutos.

40 EJEMPLO 7

Ácido 2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (36%) a partir del compuesto intermedio 7 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm: 1,4 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 4,1 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 7,0 (m, 4H); 7,4 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,6 (dd, J = 12,3, 7,2 Hz, 1H); 8,3 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H); 8,5 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H); 8,7 (dd, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H); 11,0 (s, 1H),

EMBR: m/z 371 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,51 minutos.

EJEMPLO 8

Ácido 2-(2',3-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

10 Se obtuvo (31%) a partir del compuesto intermedio 8 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 3,9 (s, 3H); 7,1 (m, 4H); 7,4 (m, 2H); 8,3 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H); 8,5 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H); 8,7 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 10,8 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

EMBR: m/z 357 (M+1)⁺.

15 Tiempo de retención: 7.04 minutos.

EJEMPLO 9

Ácido 2-(2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (61%) a partir del compuesto intermedio 9 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

20 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,3 (s, 3H); 6,8 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H); 7,2 (m, 4H) 7,5 (m, 3H); 8,4 (m, 2H); 10,0 (s, 1H).

EMBR: m/z 389 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,51 minutos.

EJEMPLO 10

25 Ácido 2-(3-cloro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (44%) a partir del compuesto intermedio 10 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,9 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,4 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H); 8,5 (dd, J = 4,7, 2,0 Hz, 1H); 8,8 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 10,6 (s, 1H).

30 EMBR: m/z 409 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,74 minutos.

EJEMPLO 11

Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

35 Se obtuvo (48%) a partir del compuesto intermedio 11 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,5 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 4,1 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,5 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H); 7,7 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,4 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1H); 8,5 (dd, J = 4,7, 2,0 Hz, 1H); 8,7 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 10,5 (s, 1H).

EMBR: m/z 369 (M+1)⁺.

40 Tiempo de retención: 7,57 minutos.

EJEMPLO 12

Ácido 2-(3-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (41%) a partir del compuesto intermedio 13 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,4 (s, 3H); 6,8 (m, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H); 7,2 (m, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,5 (m, 4H); 8,2 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 8,3 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H); 8,4 (dd, $J = 4,7, 2,0$ Hz, 1H); 10,0 (s, 1H).

5 EMBR: m/z 389 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,62 min

EJEMPLO 13

Ácido 2-(3-cloro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

10 Se obtuvo (36%) a partir del compuesto intermedio 14 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,9 (s, 3H); 6,9 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H); 7,7 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,4 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H); 8,5 (dd, $J = 4,9, 2,1$ Hz, 1H); 8,7 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 10,5 (s, 1H).

EMBR: m/z 355 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,53 minutos.

15 EJEMPLO 14

Ácido 2-(3'-(difluorometoxi)-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (10%) a partir del compuesto intermedio 15 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

20 ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7,0 (dd, $J = 7,6, 4,7$ Hz, 1H); 7,2 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,3 (t, $J = 74,1$ Hz, 1H); 7,6 (m, 5H); 8,3 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H); 8,5 (dd, $J = 4,7, 2,0$ Hz, 1H); 8,7 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 10,9 (s, 1H).

EMBR: m/z 375 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,43 minutos.

EJEMPLO 15

Ácido 2-(3'-ciclobutoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

25 El compuesto intermedio 19 (0,28 g, 0,63 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió NaOH 2N (2ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna en fase inversa para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 12%

EMBR: m/z 379 (M+1)⁺.

30 Tiempo de retención: 7,68 minutos.

^1H RMN (200 MHz, CD_3OD): δ ppm 1,8 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 4,7 (m, 1H); 6,8 (m, 2H); 7,2 (m, 5H); 8,4 (m, $J = 7,8$ Hz, 2H); 8,6 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

EJEMPLO 16

Ácido 2-(3-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

35 Se obtuvo (57%) a partir del compuesto intermedio 18 siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 15.

EMBR: m/z 407 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,36 minutos.

^1H RMN (200 MHz, CD_3OD): δ ppm 4,5 (q, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,3 (m, 5H); 8,3 (m, 2H); 8,6 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H).

40 EJEMPLO 17

Ácido 2-(3'-ciclobutoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (55%) a partir del compuesto intermedio 20 siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 15.

EMBR: m/z 397 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,87 minutos.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 1,8 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 4,9 (m, 1H); 6,9 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,6 (d, J = 9,4 Hz, 2H); 8,3 (d, J = 4,3 Hz, 2H); 9,7 (s, 1H).

EJEMPLO 18

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

A una mezcla del compuesto intermedio 21 (0,2 g, 0,61 mmol), ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,19 g, 0,91 mmol), carbonato de potasio (0,17 g, 1,21 mmol) en 11 ml de dioxano/agua (10/1) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, Pd(PPh₃)₄ (0,25 g, 0,22 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, luego se filtró sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo vacío para dar un aceite. Este producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 60 mg del compuesto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 24%

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 6,9 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,8 (m, 2H); 8,2 (m, 2H).

EMBR: m/z 409 (M-1)⁻

Tiempo de retención: 7,27 minutos.

EJEMPLO 19

Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (28%) a partir del compuesto intermedio 21 y ácido 3-etoxifenilborónico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 18.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 1,4 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 4,1 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 6,9 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,4 (m, 5H); 8,2 (m, 2H); 9,5 (s, 1H).

EMBR: m/z 371 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,91 minutos.

EJEMPLO 20

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (31%) a partir del compuesto intermedio 29 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 3,8 (s, 3H); 6,9 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 8,2 (m, 2H); 9,5 (s, 1H); 13,6 (s, 1H).

EMBR: m/z 357 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,79 minutos.

EJEMPLO 21

3-(3'-Etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio

A una solución del compuesto intermedio 22 (0,12 g, 0,33 mmol) en THF (4 ml) a 0°C, se añadió una solución acuosa de LiOH 0,39 M (0,02 g, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de MeOH/DCM (desde 30 a 50%) y se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 76%.

¹H RMN (250 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 1,2 (t, 3H); 4,1 (q, 2H); 6,9 (m, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,8 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,6 (s, 1H); 11,2 (s ancho, 1H).

EMBR: m/z 353 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 5,95 minutos.

EJEMPLO 22

3-(3-Fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio

Se obtuvo (80%) a partir del compuesto intermedio 23 siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 21.

¹H RMN (250 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 3,8 (s, 3H); 6,9 (m, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,5 (m, 3H); 7,8 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 8,0 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 8,5 (s, 1H); 11,1 (s ancho, 1H),

5 EMBR: m/z 339 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 5,43 minutos.

EJEMPLO 23

3-(3'-Metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio

Se obtuvo (70%) a partir del compuesto intermedio 24 siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 21.

10 ¹H RMN (250 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 3,8 (s, 3H); 6,9 (m, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,7 (m, 3H); 7,8 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,6 (s, 1H); 11,4 (s ancho, 1H),

EMBR: m/z 405 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,26 minutos.

EJEMPLO 24

15 3-(3-Fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio

Se obtuvo (39%) a partir del compuesto intermedio 25 siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 21.

¹H RMN (250 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 7,3 (m, 1H); 7,7 (m, 7H); 8,0 (m, 1H); 8,6 (s, 1H); 10,9 (s ancho, 1H).

EMBR: m/z 393 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,53 minutos.

20 EJEMPLO 25

Ácido 2-(3'-etoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (25%) a partir del compuesto intermedio 12 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

25 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,5 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,1 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 6,8 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,6 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,8 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,3 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H); 8,5 (dd, J = 4,7, 2,0 Hz, 1H); 10,1 (s, 1H).

EMBR: m/z 335 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,97 minutos

EJEMPLO 26

30 Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (42%) a partir del compuesto intermedio 27 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 2,3 (s, 3H); 7,0 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H); 7,2 (d, J = 12,1 Hz, 1H); 7,4 (m, J = 1,0 Hz, 3H); 7,6 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,3 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H); 8,5 (m, 2H); 10,7 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

35 EMBR: m/z 407 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,63 minutos.

EJEMPLO 27

Ácido 2-(2',3-difluoro-5'-isopropoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

40 Se obtuvo (57%) a partir del compuesto intermedio 28 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ ppm 1,3 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); 4,7 (m, 1H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 8,3 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H); 8,5 (dd, $J = 4,7, 2,0$ Hz, 1H); 8,7 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 10,9 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H).

EMBR: m/z 385 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 7,51 minutos.

5 EJEMPLO 28

Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico

Se obtuvo (13%) a partir del compuesto intermedio 4 y el compuesto intermedio 32 siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR: m/z 353 (M+1) $^+$.

10 Tiempo de retención: 7,00 minutos.

^1H RMN (200 MHz, CD_3OD): δ ppm 2,2 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,8 (m, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (m, 3H); 8,1 (m, 2H); 8,5 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 29

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-hidroxibifenil-4-ilamino)nicotínico

15 Se obtuvo (46%) a partir del compuesto intermedio 21 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 343 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 5,71 minutos.

20 ^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ ppm 6,8 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,4 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H); 8,2 (m, 2H); 10,2 (s, 1H).

EJEMPLO 30

Ácido 5-bromo-2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (34%) a partir del compuesto intermedio 4 y ácido 5-bromo-2-cloronicotínico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

25 EMBR: m/z 417-419 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 7,71 minutos.

EJEMPLO 31

Ácido 5-bromo-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

30 Se obtuvo (13%) a partir del compuesto intermedio 29 y ácido 5-bromo-2-cloronicotínico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR: m/z 435-437 (M+1) $^+$.

Tiempo de retención: 6,93 minutos.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ ppm 3,8 (s, 3H); 7,0 (m, 1H); 7,4 (m, 3H) 7,6 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H); 8,3 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 8,4 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 9,6 (s, 1H).

35 EJEMPLO 32

Ácido 5-bromo-2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (27%) a partir del compuesto intermedio 2 y ácido 5-bromo-2-cloronicotínico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR: m/z 471-473 (M+1) $^+$.

40 Tiempo de retención: 8,04 minutos.

EJEMPLO 33

Ácido 2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico

A una solución del ejemplo 32 (0,1 g, 0,21 mmol), K_3PO_4 (204 mg, 0,96 mmol), ácido metilborónico (20 mg, 0,33 mmol) y triciclohexilfosfina (14 mg, 0,04 mmol) en tolueno/agua (2 ml/0,1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió
 5 Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se redisolvió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en fase inversa eluyendo con un gradiente de agua y AcN/MeOH (1/1)
 10 (desde 0% a 70% de AcN/MeOH(1/1)). El producto de reacción se obtuvo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 28%.

EMBR: m/z 407 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,80 minutos.

¹H RMN (200 MHz, CD₃OD): δ ppm 2,2 (s, 3H); 7,1 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,5 (m, 5H); 8,1 (d, J = 11,4 Hz, 2H); 8,6 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

15 EJEMPLO 34

Ácido 5-ciclopropil-2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (10%) a partir del ejemplo 30 y ácido ciclopropilborónico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 33.

EMBR: m/z 379 (M+1)⁺.

20 Tiempo de retención: 7,59 minutos.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 0,7 (m, 2H); 1,0 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,9 (m, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,6 (m, 2H); 8,0 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,3 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,7 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 10,7 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 35

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico

25 Se obtuvo (10%) a partir del ejemplo 31 y ácido metilborónico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 33.

EMBR: m/z 370 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,57 minutos.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ ppm 2,2 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 7,0 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,5 (d, J = 9,4 Hz, 2H); 8,1 (dd, J = 20,2, 1,7 Hz, 2H); 9,3 (s, 1H); 13,6 (s, 1H).

EJEMPLO 36

Ácido 2-(3'-etoxi-5-fluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (67%) a partir del compuesto intermedio 26 y ácido 2-cloronicotínico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

35 EMBR: m/z 367

Tiempo de retención: 7,08 minutos.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ ppm: 1,3 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 6,9 (m, 4H); 7,1 (d, J = 12,1 Hz, 1H); 7,3 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 8,3 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H); 8,4 (m, 2H); 10,6 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

EJEMPLO 37

40 **Ácido 2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico**

Se obtuvo (73%) a partir del compuesto intermedio 30 y ácido 2-cloronicotínico, siguiendo el método experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR: m/z 353

Tiempo de retención: 6,75 minutos.

^1H RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ ppm 2,2 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,9 (m, 4H); 7,1 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 7,3 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,4 (m, 3H); 10,6 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H).

EJEMPLO 38

5 **Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico**

Se obtuvo (6%) a partir del compuesto intermedio 34 y ácido metilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 33.

EMBR: m/z 385 ($M+1$) $^+$.

Tiempo de retención: 7,06 min

10 ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,4 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,1 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,4 (m, 5H), 8,1 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 9,4 (s, 1H).

EJEMPLO 39

Ácido 5-ciclopropil-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

15 Se obtuvo (14%) a partir del compuesto intermedio 34 y ácido ciclopropilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 33.

EMBR: m/z 411 ($M+1$) $^+$.

Tiempo de retención: 7,33 min

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,6 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,4 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,9 (m, 1H), 4,1 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,9 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,1 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 9,4 (s, 1H).

20 EJEMPLO 40

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-etilnicotínico

A una solución del producto del ejemplo 31 (200 mg, 0,46 mmol) y tributil(vinil)estannano (209 mg, 0,66 mmol) en DMF (8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió Pd(PPh_3) $_4$ (37 mg, 0,07 mmol). La mezcla se calentó hasta 100°C durante una noche y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con hexano/AcOEt (desde 1/0 hasta 1/1). El sólido obtenido se volvió a disolver en EtOH (10 ml), se añadió Pd/C (46 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche bajo atmósfera de hidrógeno. El producto en bruto se filtró por Celite y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en fase inversa eluyendo con un gradiente de agua y AcN/MeOH (1/1) (del 0% al 70% de AcN/MeOH(1/1)). Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 23%.

30 EMBR: m/z 385 ($M+1$) $^+$.

Tiempo de retención: 7,01 min

35 ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,2 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 3,8 (m, 3H), 7,0 (m, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (d, $J=9,4$ Hz, 2H), 8,1 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

EJEMPLO 41

Ácido 5-bromo-2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (70%) a partir del compuesto intermedio 7 y ácido 5-bromo-2-cloronicotínico siguiendo el procedimiento experimental descrito en el compuesto intermedio 34.

40 EMBR: m/z 447, 449 ($M+1$) $^+$.

Tiempo de retención: 7,91 min

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,4 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 4,1 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,5 (dd, $J=11,9, 7,6$ Hz, 1H), 8,4 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,6 (m, 2H), 10,9 (s, 1H).

EJEMPLO 42

Ácido 5-ciclopropil-2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (26%) a partir del ejemplo 41 y ácido ciclopropilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 33.

EMBR: m/z 411 (M+1)⁺.

5 Tiempo de retención: 6,71 min

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,7 (m, 2H), 1,0 (m, 2H), 1,4 (t, J=7,0 Hz, 3H), 2,0 (m, 1H), 4,1 (q, J=7,0 Hz, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (m, J=10,5 Hz, 2H), 7,4 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,5 (dd, J=12,1, 7,4 Hz, 1H), 8,0 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,4 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,7 (dd, J=14,1, 7,0 Hz, 1H), 10,9 (s, 1H).

EJEMPLO 43

10 Ácido 2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico

Se obtuvo (20%) a partir del compuesto intermedio 35 y ácido metilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 33.

EMBR: m/z 367 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,35 min

15 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,2 (2s, 6H), 3,8 (s, 3H), 6,9 (m, 3H), 7,1 (d, J=12,5 Hz, 1H), 7,4 (m, 1H), 8,1 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,3 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,5 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,9 (s, 1H).

EJEMPLO 44:

Ácido 5-ciclopropil-2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

20 Se obtuvo (6%) a partir del compuesto intermedio 35 y ácido ciclopropilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 33.

EMBR: m/z 393 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,62 min

25 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,7 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,9 (m, 3H), 7,1 (d, J=12,5 Hz, 1H), 7,4 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,9 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,3 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,5 (d, J=8,2 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H).

EJEMPLO 45

Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (73%) a partir del compuesto intermedio 21 y ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

30 EMBR: m/z 375 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,50 min

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,9 (s, 3H), 6,9 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,4 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,2 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

EJEMPLO 46

35 Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (73%) a partir del compuesto intermedio 21 y ácido 2-clorofenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 361 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,75 min

40 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,9 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,3 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,5 (m, 4H), 8,3 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

EJEMPLO 47

Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (53%) a partir del compuesto intermedio 21 y el compuesto intermedio 37, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 383 (M+1)⁺.

5 Tiempo de retención: 7,06 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,7 (m, 2H), 0,8 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 6,9 (dd, J=7,4, 4,7 Hz, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (d, J=9,4 Hz, 2H), 8,2 (m, 2H), 9,5 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

EJEMPLO 48

Ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

10 Se obtuvo (33%) a partir de ácido 2-cloronicotínico y el compuesto intermedio 38, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR: m/z 341 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,02 min

15 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,1 (s, 3H), 6,9 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,1 (dd, J=10,5, 2,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 5H), 8,2 (m, 2H), 9,5 (s, 1H).

EJEMPLO 49

Ácido 5-ciclopropil-2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (7%) a partir del compuesto intermedio 39 y ácido ciclopropilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 33.

20 EMBR: m/z 397 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,77 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,7 (d, J=5,2 Hz, 2H), 1,0 (d, J=8,3 Hz, 2H), 2,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 7,0 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,4 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,5 (dd, J=12,1, 7,4 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,7 (dd, J=13,7, 7,0 Hz, 1H), 10,8 (s, 1H), 13,9 (s, 1H).

25 EJEMPLO 50

Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-ciclopropilnicotínico

Se obtuvo (30%) a partir del compuesto intermedio 42 y el compuesto intermedio 37, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 423 (M+1)⁺.

30 Tiempo de retención: 7,44 min

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,8 (m, 8H), 1,9 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,9 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,1 (d, J=2,3 Hz, 1H), 9,3 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

EJEMPLO 51

Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

35 Se obtuvo (19%) a partir del compuesto intermedio 29 y ácido 2,5-dicloronicotínico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el compuesto intermedio 34.

EMBR: m/z 391 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,28 min

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 7,0 (dd, J=7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (2s, 2H), 8,2 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,3 (d, J=2,5 Hz, 1H), 9,5 (s, 1H).

EJEMPLO 52

Ácido 5-ciclopropil-2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (48%) a partir del compuesto intermedio 42 y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 451 (M+1)⁺.

5 Tiempo de retención: 7,48 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,6 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (s, 1H), 7,8 (dd, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,9 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,1 (d, J=2,7 Hz, 1H), 9,4 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

EJEMPLO 53

Ácido 2-(2,3,5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

10 Se obtuvo (6%) a partir del compuesto intermedio 43 y ácido 2-cloronicotínico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el compuesto intermedio 34.

EMBR: m/z 375 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,79 min

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 6,7 (m, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 11,8 (s, 1H).

EJEMPLO 54

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-ciclopropilnicotínico

Se obtuvo (38%) a partir del compuesto intermedio 42 y ácido 2-clorofenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

20 EMBR: m/z 401 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,27 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,7 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 7,3 (2s, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (dd, J=5,8, 3,6 Hz, 1H), 7,9 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,1 (d, J=2,6 Hz, 1H), 9,4 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

EJEMPLO 55

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (68%) a partir del compuesto intermedio 45 y ácido 3-metoxifenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 371 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,76 min

30 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,1 (d, J=2,0 Hz, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,4 (t, J=8,2 Hz, 1H), 8,2 (m, 2H), 9,7 (s, 1H).

EJEMPLO 56

Ácido 2-(3,5-difluoro-2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

35 Se obtuvo (63%) a partir del compuesto intermedio 45 y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 425 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,31 min

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,1 (d, J=2,0 Hz, 3H), 6,9 (dd, J=7,8, 5,1 Hz, 1H), 7,1 (dd, J=10,3, 1,8 Hz, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,2 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

40 EJEMPLO 57

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (63%) a partir del compuesto intermedio 45 y ácido 2-clorofenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 375 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,99 min

- 5 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,0 (s, 3H), 6,9 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (dd, J=5,9, 3,1 Hz, 1H), 8,3 (m, 2H), 9,6 (s, 1H).

EJEMPLO 58

Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

- 10 Se obtuvo (23%) a partir del compuesto intermedio 46 y ácido fenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 361 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 7,37 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,4 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,8 (d, J=7,4 Hz, 2H), 8,2 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,3 (d, J=2,7 Hz, 1H), 9,5 (s, 1H).

15 EJEMPLO 59

Ácido 5-cloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (15%) a partir del compuesto intermedio 46 y ácido 2-clorofenilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

EMBR: m/z 395 (M+1)⁺.

20 Tiempo de retención: 7,48 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,3 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 8,2 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,3 (d, J=2,5 Hz, 1H), 9,6 (s, 1H), 14,0 (s, 1H).

EJEMPLO 60

Ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

- 25 Se obtuvo (3%) a partir del compuesto intermedio 47 y ácido 2-cloronicotínico siguiendo el procedimiento experimental descrito en el compuesto intermedio 34.

EMBR: m/z 393 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,97 min

- 30 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 6,9 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,5 (t, J=8,2 Hz, 1H), 8,3 (m, 2H), 10,2 (s, 1H).

EJEMPLO 61

Ácido 2-(3,5-difluoro-2'-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Se obtuvo (63%) a partir del compuesto intermedio 21 y ácido o-tolilborónico, siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 18.

35 EMBR: m/z 341 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,91 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,3 (s, 3H), 6,9 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,2 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,3 (m, 4H), 8,2 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,3 (dd, J=4,7, 1,9 Hz, 1H), 9,5 (s, 1H).

EJEMPLO 62

- 40 **Ácido 3-(3'-ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotínico**

ES 2 389 785 T3

5 A una solución del compuesto intermedio 51 (0,13 g, 0,34 mmol) en THF (5 ml) a 0°C, se añadió solución acuosa 0,39M de LiOH (0,02 g, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó THF y el residuo se diluyó con agua. Se ajustó el pH hasta 4-5 añadiendo una solución 5N de HCl y el sólido formado se filtró y lavó con DCM. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 62%.

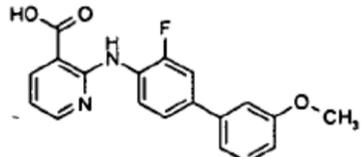
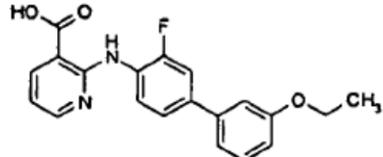
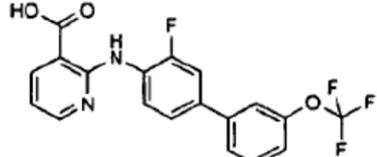
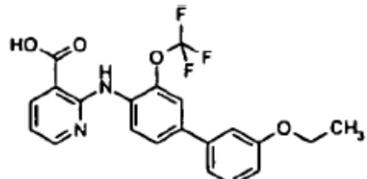
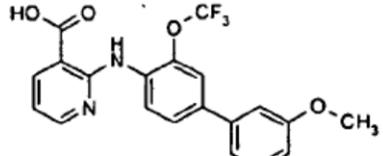
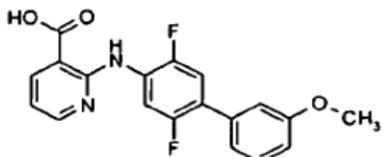
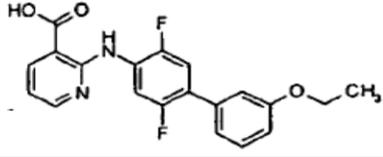
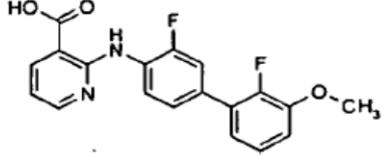
EMBR: m/z 365 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 6,42 min

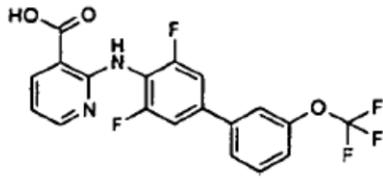
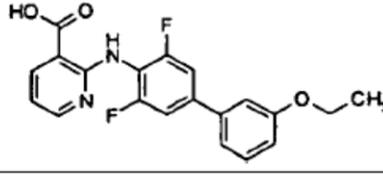
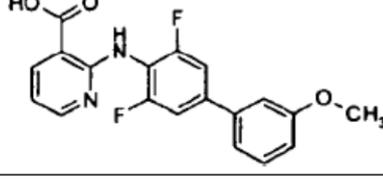
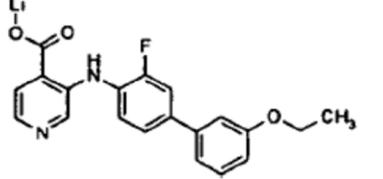
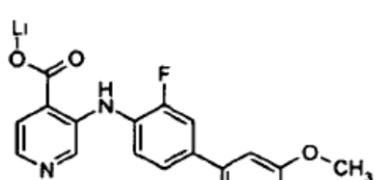
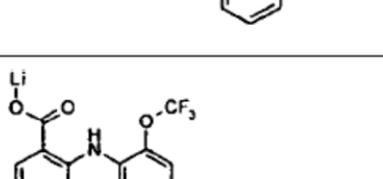
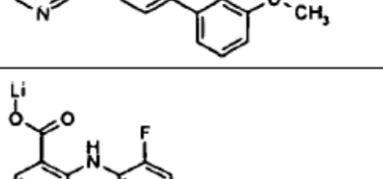
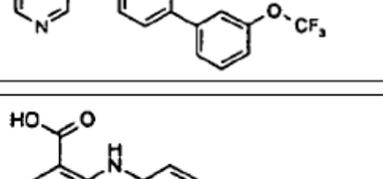
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,7 (s, 2H), 0,8 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 4H), 8,1 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,3 (s, 1H).

10

TABLA 1

EJEMPLO	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

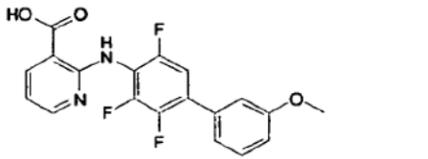
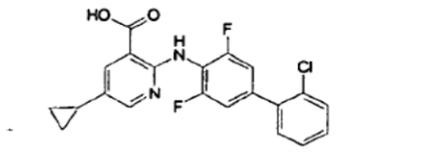
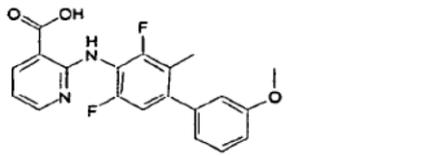
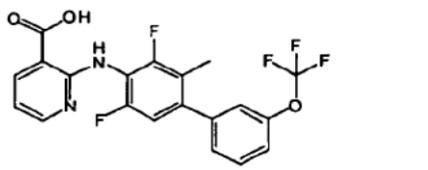
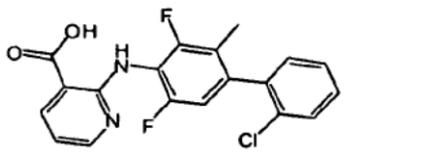
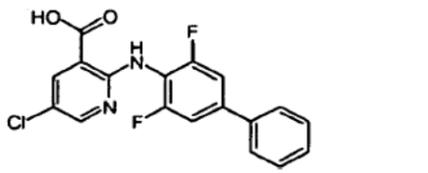
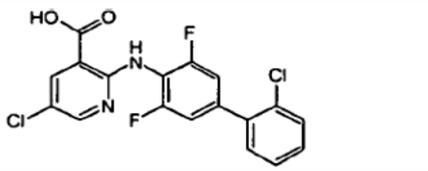
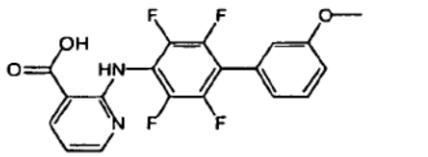
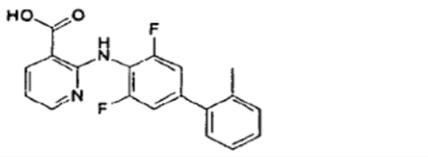
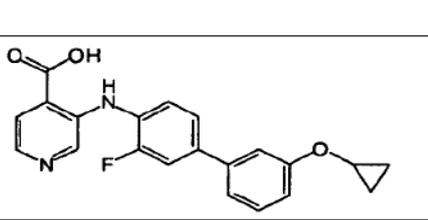
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

26	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
27	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)OC(C)C)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
28	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)OC)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
29	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
30	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)OC)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
31	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)OC)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
32	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
33	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
34	<chem>C1CC1C2=CC=C(C=C2)N(C1=CC=C(C=C1)OC)NC3=CC=C(C=C3)C(=O)O</chem>

35	<chem>COc1ccc(cc1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(C)cnc3)c(F)c2</chem>
36	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3ccncc3)c(F)c2</chem>
37	<chem>COc1ccc(cc1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(C)cnc3)c(F)c2</chem>
38	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(C)cnc3)c(F)c2</chem>
39	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(C)nc3C4CC4)c(F)c2</chem>
40	<chem>COc1ccc(cc1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(CC)nc3)c(F)c2</chem>
41	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(Br)nc3)c(F)c2</chem>
42	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(C)nc3C4CC4)c(F)c2</chem>
43	<chem>COc1ccc(cc1)-c2cc(F)c(NC(=O)c3cc(C)cnc3)c(F)c2</chem>

44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de inhibición de la actividad de la DHODH humana

5 La actividad de la DHODH y su inhibición se estudiaron usando un ensayo de reducción del cromógeno con DCIP (2,6-diclorofenol-indofenol). La oxidación del sustrato (Dihidroorotato, L-DHO), así como la reducción del cosustrato (coenzima Q, CoQ) se acopla a la reducción del cromógeno, por tanto la actividad enzimática resulta en una pérdida de la absorbancia del cromógeno a 600 nm.

10 Se incubaron extractos enzimáticos (8 μ l, \sim 1,5 μ g de proteína humana) en placas de 96 pocillos. La mezcla de ensayo (200 μ l) contenía 200 μ M de CoQD, 100 μ M de L-DHO, 120 μ M de DCIP en el tampón de ensayo (100 mM de HEPES pH 8,0, 150 mM de NaCl, 10% de glicerol, 0,05% de Triton X-100) y 2 μ l de compuesto de ensayo. Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración madre de 1 mM, y se ensayaron a diferentes concentraciones que variaban desde 10 μ M a 1 pM para calcular la CI_{50} (concentración de inhibidor requerida para un 50% de inhibición).

15 La reacción se inició añadiendo la enzima y luego se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de medir la reducción de DCIP por recuento de disminución en absorbancia a 600 nm, usando instrumentación estándar (Spectramax).

Todas las reacciones se llevaron a cabo por duplicado y se representaron las gráficas, que determinan los valores de la CI_{50} para cada compuesto, usando el programa de ordenador ABase.

La Tabla 2 muestra las actividades en ensayos de inhibición de la DHODH humana de algunos compuestos de la presente invención que muestran que estos compuestos son potentes inhibidores de la DHODH.

20 TABLA 2

Ejemplo	CI_{50} de DHODH humana (nM)
2	200
6	88
13	150
17	90
19	19
20	15
21	19
23	14
24	200
33	110
34	33
35	12
37	99
40	12
42	23
45	53
47	17
48	5
50	6

52	4
54	5
56	6
57	4
58	8
60	3
61	11

Ensayo funcional: Inhibición de la proliferación de linfocitos

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (abreviadamente en inglés PBMC) de voluntarios sanos usando centrifugación en gradiente de densidad en Ficoll. Las células se sembraron a 1×10^5 células por pocillo, en placas de fondo plano de 96 pocillos en RPMI 1640 suplementado con 5% de suero fetal de bovino, 2mM de L-glutamina y penicilina/estreptomicina. Luego, se activaron las PBMC con 1 $\mu\text{g/ml}$ de fitohemaglutinina (PHA, Sigma) y se incubaron con una serie de diluciones de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo durante 3 días. Después de este periodo, las células se pulsaron con 0,5 μCi por pocillo de timidina tritiada y se incubó durante la noche. A continuación, los cultivos se recogieron en papeles de filtro y se contaron con un contador β . Los valores de la CI_{50} para cada compuesto se calcularon a partir de las curvas respectivas de dosis-respuesta.

Los compuestos de la invención que han sido ensayados de este modo tenían una CI_{50} de menos de 10 μM . Los compuestos preferidos de la invención tenían una CI_{50} de menos de 4 μM , preferiblemente inferior a 2 μM , más preferiblemente inferior a 1 μM .

Como muestran estos resultados, los compuestos de la invención inhiben eficazmente la DHODH, inhibiendo por tanto la proliferación de células con alto recambio (número de ciclos celulares), en particular linfocitos.

Los derivados de los ácidos amino(iso)nicotínicos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que son conocidos por ser susceptibles de mejorar por tratamiento con inhibidores de la dihidroorotato-deshidrogenasa. Tales enfermedades incluyen, pero sin limitación a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Por consiguiente, los derivados de los ácidos amino(iso)nicotínicos de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y/o sus sales pueden usarse en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano o animal, que comprende administrar a un sujeto que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado del ácido amino-nicotínico de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los derivados de los ácidos amino(iso)nicotínicos de la invención también pueden combinarse con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades que son conocidos por ser susceptibles de mejorar por tratamiento con un inhibidor de la dihidroorotato-deshidrogenasa.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que son conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y del sistema inmune, trastornos destructivos de los huesos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales, y enfermedades infecciosas, tales como: (a) anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa, tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) compuestos antimetabolitos, tales como Mizoribina, Ciclofosfamida y Azatiopirina, (c) inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / inhibidores de la expresión de INS, tales como Ciclosporina A, Tacrolimus y ISA-247 de Isotechnika, (d) inhibidores de ciclooxigenasa, tales como Aceclofenaco, Diclofenaco, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Cimicoxib y LAS-34475 de Laboratorios Almirall, S.A., (e) antagonistas de TNF-alfa, tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (f) Inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB), tales como Sulfasalazina e Iguratimod, (g) antagagonistas del receptor IL-1, tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (h) inhibidores de dihidrofolato-reductasa (DHFR), tales como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea, (i) inhibidores de inosina-5'-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), tales como Mizoribina, Ribavirina, Tiazofurina, Amivir, Micofenolato mofetil, Ribamidina y Merimepodib, (j) Glucocorticoides, tales como Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona, Cortisol, Hidrocortisona, Acetónido de triamcinolona, Acetónido de fluocinolona, Fluocinonida, Pivalato de clocortolona, Aceponato de hidrocortisona, Suleptanato de metilprednisolona, Butirato-propionato de betametasona, Deltacortisona, Deltadeshidrocortisona, Prednisona, fosfato de Dexametasona sodio, Triamcinolona, valerato de Betametasona, Betametasona, succinato de Hidrocortisona

sodio, fosfato de prednisolona sodio, Probutato de hidrocortisona y Difluprednato, (k) anticuerpos monoclonales anti-CD20, tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (l) terapias celulares para células B dianas, tales como BLYSS, BAFF, TACI-Ig y APRIL, (m) inhibidores de p38, tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Edisilato de clormetiazol, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las publicaciones de patentes españolas P200600396 y P200602174, (n) inhibidores de Jak3, tales como CP690550 de Pfizer, (o) inhibidores de Syk, tales como R-112, R-406 y R-788 todos de Rigel, (p) inhibidores de MEK, tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 (de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), (q) antagonistas del receptor P2X7, tales como AZD-9056 de AstraZeneca, (r) agonistas de S1P1, tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, (s) anticuerpos monoclonales anti-CD49, tales como Natalizumab, (t) inhibidores de integrinas, tales como Cilengitide, Firategrast, hidrocloruro de Valategrast, SB-273005, SB-683698 (todos de Glaxo), HMR-1031 de Sanofi-Aventis, R-1295 de Roche, BMS-587101 de BMS y CDP-323 de UCB Celltech, (u) anticuerpos monoclonales anti-CD88, tales como Eculizumab y Pexelizumab, (v) antagonistas del receptor IL-6, tales como CBP-1011 de Inkine y C-326 de Amgen, (w) anticuerpos monoclonales anti IL-6, tales como Elsilimomab, CNTO-328 de Centocor y VX-30 de Vaccinex, (x) anticuerpos monoclonales anti-CD152, tales como Iplimumab y Ticilimumab, (y) proteínas de fusión que comprenden el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unidos a porciones de inmunoglobulina G1 humana, tales como Abatacept, (z) agentes útiles en el tratamiento de trastornos de los huesos, tales como Bisfonatos, tales como Tiludronato disodio, Clodronato disodio, Pamidronato disodio, Etidronato disodio, Xidifona (sal de K, Na), Alendronato sodio, Neridronato, Dimetil-APD, sal sódica del ácido olpadrónico, ácido minodrónico, Apomina, Ibandronato sodio hidrato y Risedronato sodio, (aa) inhibidores de Trypsina VEGF, tales como Pegaptanib octasodio, succinato de Vatalanib, Sorafenib, Vandetanib, malato de Sunitinib, Cediranib, hidrocloruro de Pazopanib y AE-941 de AEterna Zentaris, (bb) otros compuestos eficaces en enfermedades autoinmunes, tales como sales de oro, hidroxycloquinina, Penicilamina, K-832, SMP114 y AD452, (cc) Inhibidores de nucleósidos de purina-fosforilasa, tales como hidrocloruro de Forodesina, R-3421 de Albert Einstein College of Medicine, CI-972 y CI-1000 ambos de Pfizer, (dd) anticuerpos monoclonales Anti-RANKL, tales como Denosumab, (ee) anticuerpos monoclonales anti-CD25, tales como Inolimomab, Dacliximab, Basiliximab y LMB-2 del US National Cancer Institute, (ff) inhibidores de histona-desacetilasa (HDAC), tales como Divalproex sodio, Acetilidinalina, Depsipeptidos, butirato de sodio, fenilbutirato de sodio, Vorinostat, MS-27-275 de Mitsui, ácido valproico, Piroxamida, Tributirina, PX-105684 de TopoTarget, MG-0103 de MetilGene, G2M-777 de TopoTarget y CG-781 de Celera y (gg) anticuerpos monoclonales anti-factor estimulante de colonias (GM-CSF), tales como KB-002 de KaloBios.

Cuando los derivados de los ácidos amino(iso)nicotínicos de la invención se usan para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis puede ser ventajoso usarlos en combinación con otros compuestos activos que son conocidos por ser útiles en el tratamiento de dichas enfermedades, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Los compuestos activos particularmente preferidos que pueden combinar con los derivados de los ácidos amino(iso)nicotínicos de la invención para tratar o prevenir artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis o sarcoidosis son: (a) anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa, tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) antagonistas del TNF-alfa, tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (c) inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / inhibidores de la expresión de INS, tales como Ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika, (d) antagonistas del receptor IL-1, tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (e) anticuerpos monoclonales anti-CD20, tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (f) inhibidores de p38, tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), edisilato de Clormetiazol, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R. W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las publicaciones de patentes españolas P200600396 y P200602174, (g) inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB), tales como Sulfasalazina e Iguratimod y (h) inhibidores de la dihidrofolato-reductasa (DHFR), tales como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea.

Las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejorar por inhibición de la dihidroorotato-deshidrogenasa. Así, la presente solicitud abarca métodos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Los ejemplos preferidos de tales trastornos son artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, más preferiblemente artritis reumatoide, artritis psoriática y psoriasis y siendo el más preferible artritis reumatoide.

5 Los compuestos activos en las combinaciones de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno a tratar, por ejemplo, por vía oral (tales como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc.); por vía tópica (tales como cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones nasales o aerosoles, etc.); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (en forma de un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

10 Los compuestos activos de la combinación, es decir, el inhibidor de la dihidroorotato-deshidrogenasa de la invención, y los otros compuestos activos opcionales pueden administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones adecuadas para administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma o diferente vía.

15 Otra realización de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende un inhibidor de la dihidroorotato-deshidrogenasa de la invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

20 Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un inhibidor de la dihidroorotato-deshidrogenasa de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento la artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

25 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en unidades individuales, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

30 Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agente aromatizante o colorante.

35 Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente utilizado para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

40 Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos propiamente dichos pueden prepararse comprimiendo en un máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de libre fluidez, tales como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente inerte líquido. Los comprimidos pueden estar opcionalmente revestidos o ranurados y pueden formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen.

45 Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo usando los vehículos antes mencionados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico comúnmente usado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

50 Las composiciones de polvo seco para administración tópica a los pulmones por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de por ejemplo hoja de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla de polvo para la inhalación del compuesto de la invención y un polvo base adecuado (sustancia vehículo) tales como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2 µg y 150 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el (los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) presentarse sin excipientes.

El embalaje de la formulación por inhalación puede realizarse utilizando cualquier dispositivo inhalador adecuado tal como el Novolizer SD2FL que está descrito en las siguientes solicitudes de patente internacionales: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

5 Las composiciones típicas para administración nasal incluyen las mencionadas anteriormente para la inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte, tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales, tales como tampones, agentes-anti-microbianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, pudiendo dichas composiciones ser administradas por una bomba nasal.

10 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de un emplasto, parche o membrana medicados.

Preferiblemente la composición es una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrarse una sola dosis.

15 La cantidad de cada compuesto activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente con el compuesto activo particular, la vía de administración, el sujeto que reciba el tratamiento, y el estado o enfermedad particular que se trate.

Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de compuesto activo por día. Las dosis diarias pueden administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente en 1 a 4 veces al día. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

20 Cuando se usan combinaciones de compuestos activos, se considera que todos los agentes activos podrían ser administrados al mismo tiempo, o en tiempos muy próximos. Alternativamente, uno o dos agentes activos podrían tomarse por la mañana y el(los) otro(s) más tarde durante el mismo día. En otras situaciones, uno o dos agentes activos podrían tomarse dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, ya sea al mismo tiempo, en la forma en que se toma una dosis dos veces al día o ya sea por separado. Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente, todos los agentes activos se debe tomar juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los agentes activos se deben administrar en forma de una mezcla.

Las siguientes formas farmacéuticas se citan como ejemplos de formulación:

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Se prepararon 50.000 cápsulas, que contenía cada una 100 mg de ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico (ingrediente activo) de acuerdo con la siguiente fórmula:

30

Ingrediente activo	5 Kg
Monohidrato de lactosa	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Método

Los ingredientes anteriores se tamzaron a través de un tamiz de malla 60, y se cargaron en un mezclador adecuado y se cargaron en 50.000 cápsulas de gelatina

35 EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

Se prepararon 50.000 comprimidos, que contenían cada una 50 mg de ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico (ingrediente activo) de la siguiente fórmula:

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg

ES 2 389 785 T3

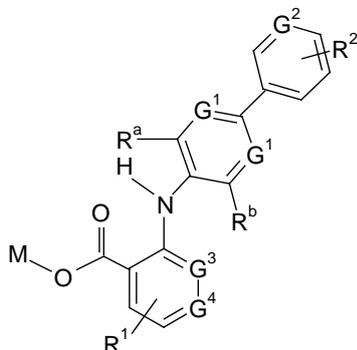
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearil-fumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de siliciocoloidal	0,1 Kg

Método

5 Se hizo pasar la totalidad del polvo a través de un tamiz de una abertura de malla de 0,6 mm, luego se mezcló en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se transformó en comprimidos de 300 mg usando un disco de 9 mm y troqueles biselados planos. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue aproximadamente 3 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

- 5
- uno de los grupos G^1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR^c y el otro representa un grupo CR^c
 - G^2 representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR^d
 - R^1 representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo, y grupos cicloalquilo C_{3-8} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo

10

 - R^2 representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo, grupos alcoxi C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo, y grupos cicloalquilo C_{3-8} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo

15

 - R^a , R^b y R^c representan independientemente grupos seleccionado de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo, y grupos alcoxi C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo

20

 - R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo, y grupos alcoxi C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo, y grupos cicloalcoxi C_{3-8} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo

25

 - uno de los grupos G^3 y G^4 es un átomo de nitrógeno y el otro es un grupo CH,
 - M es un átomo de hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

30 con la condición de que, cuando al menos uno de los grupos R^a y R^b representa un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo CR^d , entonces R^d representa un grupo seleccionado de grupos alcoxi C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo hidroxilo, grupos cicloalcoxi C_{3-8} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo;

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de los grupos alquilo C_{1-4} , grupos cicloalquilo C_{3-8} , grupos alcoxi C_{1-4} y grupos cicloalcoxi C_{3-8} está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 átomos de halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos hidrógeno, átomos de bromo y flúor y grupos metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo; y/o

40 en donde ambos grupos G^1 representan un grupo CR^c ; y/o

en donde cada R^c se selecciona independientemente de los grupos que consisten en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro y grupos alquilo C_{1-3} .

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde (a) G^3 representa un átomo de nitrógeno y G^4 representa un grupo CH; o (b) en donde G^3 representa un grupo CH y G^4 representa un átomo de nitrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el grupo G^2 representa un grupo CR^d , en donde R^d se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_{1-3} , 2,2,2-trifluoroetoxi y grupos cicloalcoxi C_{3-4} , y en donde R^d se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en grupo alcoxi C_{1-3} , 2,2,2-trifluoroetoxi y grupos cicloalcoxi C_{3-4} .
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en átomos de flúor, grupos metilo y grupos trifluorometoxi, y R^b preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor y átomos de cloro.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de flúor.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde ambos grupos G^1 representan grupos $C(R^c)$, G^2 representa un grupo $C(R^d)$, R^a es un átomo de flúor, R^b se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de flúor y R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, bromo y flúor, grupos metilo, etilo y ciclopropilo.
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde G^2 es un grupo seleccionado de C(OH), C(OMe) y C(OEt), en donde preferiblemente ambos G^1 representan grupos CH y G^2 es un grupo seleccionado de C(OMe) y C(OEt).
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^c es un átomo de hidrógeno, R^d se selecciona del grupo que consiste en grupos alcoxi C_{1-3} y cicloalcoxi C_{3-4} , y R^2 es átomo de hidrógeno, en donde R^d es preferiblemente un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_{1-3} , más preferiblemente un grupo alcoxi C_{1-3} .
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde (a) G^3 representa un átomo de nitrógeno, G^4 representa un grupo CH y R^b es un átomo de flúor; o (b) en donde G^3 representa un grupo CH y G^4 representa un átomo de nitrógeno.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es uno de:
- 30 Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3'-etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3'-metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- 35 Ácido 2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(2',3'-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3-cloro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- 40 Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3-cloro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3'-(difluorometoxi)-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
 Ácido 2-(3'-ciclobutoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- 45 Ácido 2-(3-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

- Ácido 2-(3'-ciclobutoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- 5 3-(3'-Etoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- 3-(3-Fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- 3-(3'-Metoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- 3-(3-Fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)isonicotinato de litio
- Ácido 2-(3'-etoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- 10 Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2',3-difluoro-5'-isopropoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-hidroxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-bromo-2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- 15 Ácido 5-bromo-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-bromo-2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- 20 Ácido 2-(3'-etoxi-5-fluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico,
- Ácido 2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)-5-etilnicotínico
- 25 Ácido 5-bromo-2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(3'-etoxi-2,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-metilnicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(5-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- 30 Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(2,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-ciclopropilnicotínico
- 35 Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 5-ciclopropil-2-(3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico
- Ácido 2-(2,3,5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)-5-ciclopropilnicotínico

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3,5-difluoro-2-metil-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

5 Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 5-cloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 2-(3,5-difluoro-2'-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

Ácido 3-(3'-ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-ilamino)isonicotínico

10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de la dihidroorotato-deshidrogenasa y en donde el estado patológico o enfermedad se selecciona preferiblemente de artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un producto de combinación que comprende: (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y (ii) otro compuesto seleccionado de:

20 a) Anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa, tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution;

b) Antagonistas de TNF-alfa, tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept;

c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la expresión de INS, tales como Ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika;

d) Antagonistas del receptor de IL-1, tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen;

25 e) Anticuerpos monoclonales anti-CD20, tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals;

30 f) Inhibidores de p38, tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), edisilato de clormetiazol, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745 y VX-702 (todos de Vertex);

g) Inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB), tales como Sulfasalazina e Igaratimod; y

35 h) Inhibidores de dihidrofolato-reductasa (DHFR), tales como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea.