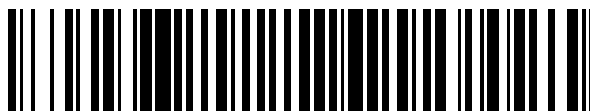


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 486**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 19/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
A61K 31/4418	(2006.01)		
A61K 31/4427	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2003 E 10180693 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2258687**

54 Título: **Derivados de nicotinamida útiles como inhibidores de p38**

30 Prioridad:

12.02.2002 GB 0203301
31.10.2002 GB 0225385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.04.2013

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US

72 Inventor/es:

ASTON, NICOLA MARY;
BAMBOROUGH, PAUL y
WALKER, ANN LOUISE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 486 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

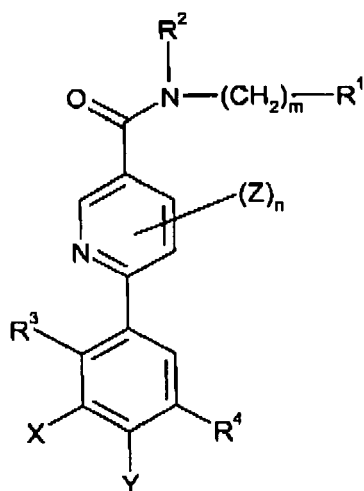
Derivados de nicotinamida útiles como inhibidores de p38

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos y a su uso como productos farmacéuticos, particularmente como inhibidores de la cinasa p38, para el tratamiento de afecciones o estados patológicos mediados por la actividad cinasa p38 o mediados por citocinas producidas por la actividad de la cinasa p38.

La solicitud de patente WO 01/70695 divulga una serie de derivados de piridina como inhibidores de p38.

Los inventores han encontrado ahora un grupo de compuestos novedosos que son inhibidores de la cinasa p38.

Según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

10 en la que

R¹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de alcoxilo C₁₋₆, halógeno e hidroxilo, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶ y heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶,

15 R² está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

o (CH₂)_mR¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con hasta tres grupos alquilo C₁₋₆;

R³ es cloro o metilo;

20 R⁴ es el grupo -NH-CO-R⁷ o -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸;

R⁵ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, -SO₂NHR⁹, -(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, halógeno, CN, OH, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² y trifluorometilo;

R⁶ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y -(CH₂)_sNR¹¹R¹²;

25 R⁷ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -(CH₂)_rheteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y -(CH₂)_rfenilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴;

30 R⁸ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, CONHR⁹, fenilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴;

R⁹ y R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆,

o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco a seis

miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N-R¹⁵, en el que el anillo puede estar sustituido con hasta dos grupos alquilo C₁₋₆;

R¹¹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

5 R¹² está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆,

o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N-R¹⁵;

10 R¹³ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, halógeno, CN, -(CH₂)_sNR¹¹R¹², trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

R¹⁴ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y -NR¹¹R¹²;

R¹⁵ está seleccionado de hidrógeno y metilo;

X e Y están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, metilo y halógeno;

Z es halógeno;

15 m está seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4, en la que cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y halógeno;

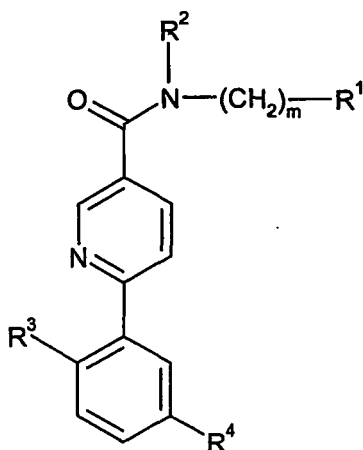
n está seleccionado de 0, 1 y 2;

q está seleccionado de 0, 1 y 2;

r está seleccionado de 0 y 1; y

20 s está seleccionado de 0, 1, 2 y 3 para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Según una realización adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

en la que R¹, R², R³, R⁴ y m son según se definió anteriormente.

25 Según una realización de la presente invención, R¹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo opcionalmente sustituido con R⁵ y/o R⁶ y heteroarilo opcionalmente sustituido con R⁵ y/o R⁶, y R² está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇.

30 En una realización preferida, R¹ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etil-1-metil-propilo, n-butilo, isobutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-pentilo o 1-metilpentilo, opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de alcoxilo C₁₋₆, en particular grupos alcoxilo C₁₋₄ tales como metoxilo o t-butoxilo, halógeno, en particular flúor, e hidroxilo; alqueno C₂₋₆, por ejemplo alqueno C₄₋₆ tales como 3-metilbut-2-enilo o 1,1-dimetilbut-2-enilo; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, en particular ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo

- C₁₋₄ tales como metilo o etilo; fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes, tales como alquilo C₁₋₄, en particular metilo, alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo, halógeno, en particular flúor o cloro, trifluorometilo, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² o -(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, situado en cualquier posición en el anillo; heteroarilo
- 5 opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶, por ejemplo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en particular un heteroarilo de 5 miembros tal como furilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, en particular metilo. En una realización particularmente preferida, R¹ es alquilo C₁₋₆, por ejemplo alquilo C₂₋₅, tales como etilo, n-propilo, isopropilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, 3-metilbutilo o 2-pentilo.
- 10 En otra realización preferida, R¹ está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₇, fenilo opcionalmente sustituido con R⁵ y/o R⁶ y heteroarilo opcionalmente sustituido con R⁵ y/o R⁶. En una realización más preferida, R¹ está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en particular ciclopropilo y fenilo opcionalmente sustituido con R⁵ y/o R⁶. El fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, situados en cualquier posición del anillo fenilo.
- 15 Los sustituyentes preferidos para el fenilo incluyen alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² y -(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰.
- En otra realización preferida, R¹ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, por ejemplo n-propilo, 1-metilpropilo, isobutilo, 3-metilbutilo o 2,2-dimetilpropilo y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.
- 20 En una realización preferida adicional, R¹ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-etil-1-metil-propilo, n-butilo, isobutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-pentilo o 1-metilpentilo, opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de alcoxilo C₁₋₆, en particular grupos alcoxilo C₁₋₄ tales como metoxi o t-butoxilo, halógeno, en particular flúor, e hidroxilo; alqueno C₂₋₆, por ejemplo alqueno C₄₋₆ tales como 3-metilbut-2-enilo o 1,1-dimetilbut-2-enilo; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos etilo; fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes tales como alquilo C₁₋₄, en particular metilo, alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo, halógeno, en particular flúor o cloro y trifluorometilo, situado en cualquier posición en el anillo; heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶, en particular un heteroarilo de 5 miembros tales como furilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, en particular metilo.
- 25 En una realización preferida, R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁₋₄, en particular metilo, etilo, isopropilo o isobutilo; y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₆, en particular ciclopropilo, -CH₂-ciclopentilo, -(CH₂)₂-ciclopentilo o ciclohexilo.
- 30 En otra realización preferida, R² está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y -CH₂-ciclopropilo. Más preferentemente R² es hidrógeno.
- 35 En una realización preferida adicional, (CH₂)_mR¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con hasta tres grupos alquilo C₁₋₆, en particular un anillo azetidino, pirrolidino o piperidino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, etilo o propilo.
- 40 En una realización preferida, R³ es metilo.
- En una realización preferida, R⁴ es el grupo -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸.
- En una realización de la presente invención, R⁵ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, -SO₂NHR⁹, (CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, halógeno, CN, OH, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² y trifluorometilo.
- 45 En una realización preferida, R⁵ está seleccionado de alquilo C₁₋₄, en particular metilo; alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo; -(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰; halógeno, en particular cloro o flúor; -(CH₂)_sNR¹¹R¹²; y trifluorometilo.
- En otra realización preferida, R⁵ está seleccionado de alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² y -(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰.
- En una realización preferida adicional, R⁵ está seleccionado de alquilo C₁₋₄, en particular metilo; alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo; halógeno, en particular cloro o flúor; y trifluorometilo.
- 50 En una realización preferida, R⁶ está seleccionado de alquilo C₁₋₄, en particular metilo, etilo o propilo; alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo; halógeno, en particular cloro o flúor; y trifluorometilo.
- En una realización preferida adicional, R⁶ es alcoxilo C₁₋₄, en particular metoxilo.

En una realización de la presente invención, R^7 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} , trifluorometilo, $-(CH_2)_r$ heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y $-(CH_2)_r$ fenilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} .

- 5 En una realización preferida, R^7 está seleccionado de alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} , trifluorometilo, $-(CH_2)_r$ heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y $-(CH_2)_r$ fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, halógeno, CN, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} y/o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} . En otra realización preferida, R^7 está seleccionado de alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-6} , trifluorometilo, $-(CH_2)_r$ heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y $-(CH_2)_r$ fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, halógeno, CN, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} y/o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} . En una realización más preferida, R^7 es $-(CH_2)_r$ heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} , en particular un heteroarilo de cinco o seis miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo, piridinilo opcionalmente sustituido con $-\text{NR}^{11}R^{12}$, furilo o tiofenilo.
- 10
- 15 En una realización de la presente invención, R^8 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , CONHR^9 , fenilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} .

- En una realización preferida, R^8 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-7} , CONHR^9 , heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, halógeno, CN, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} y/o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} . En otra realización preferida, R^8 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, halógeno, CN, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} y/o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} . En una realización más preferida, R^8 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en particular ciclopropilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} , en particular un heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y azufre, por ejemplo, tiazolilo o tiadiazolilo y fenilo opcionalmente sustituido con heteroarilo. En una realización particularmente preferida, R^8 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en particular ciclopropilo.
- 20
- 25

- 30 En una realización preferida, R^9 está seleccionado de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

En una realización preferida, R^{10} está seleccionado de hidrógeno y alquilo C_{1-4} , en particular metilo.

En una realización, R^1 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .

- 35 En una realización preferida, R^1 y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente además un heteroátomo adicional $N-R^{15}$.

En una realización de la presente invención, R^{13} está seleccionado de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, halógeno, CN, $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} .

- 40 En una realización preferida, R^{13} está seleccionado de alquilo C_{1-4} , en particular metilo, alcoxilo C_{1-4} , en particular metoxilo, halógeno, $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} . En una realización más preferida, R^{13} está seleccionado de $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} , en particular un heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, piridilo.

- 45 En una realización preferida R^{14} está seleccionado de alquilo C_{1-4} , en particular metilo, alcoxilo C_{1-4} , en particular metoxilo y $-\text{NR}^{11}R^{12}$.

En una realización preferida, R^{15} es metilo.

En una realización preferida, X e Y están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, cloro y flúor. En una realización preferida adicional, X es flúor. En otra realización preferida, Y es hidrógeno.

En una realización preferida, Z es flúor.

- 50 En una realización de la presente invención, m está seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4. En otra realización de la presente invención, m está seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4, en la que cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} .

- En una realización preferida, m está seleccionado de 0, 1, 2 y 3. En una realización más preferida, m está seleccionado de 0, 1 y 2, en particular 0 y 1. Cuando la cadena de carbono de m está sustituida, estos sustituyentes son preferentemente uno o dos grupos metilo o átomos de flúor. En una realización, los sustituyentes son preferentemente uno o dos grupos metilo. En otra realización, los sustituyentes son preferentemente uno o dos átomos de flúor.
- En una realización preferida, n está seleccionado de 0 y 1. En particular, n es 0.
- En una realización preferida, q está seleccionado de 0 y 1. En particular, q es 0.
- En una realización preferida, r es 0.
- En una realización preferida, s está seleccionado de 0 y 1.
- 10 Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de los grupos particulares y preferidos descritos anteriormente.
- Los compuestos particulares según la invención incluyen los mencionados en los ejemplos. Los ejemplos específicos que pueden mencionarse incluyen: 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclopropilmetilnicotinamida;
- 15 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(1-ciclopropiletil)-nicotinamida;
6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida;
6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2-metilpropil)-nicotinamida; y
6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(1-metilpropil)-nicotinamida.
- Los ejemplos específicos adicionales que pueden mencionarse incluyen: 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclobutilmetilnicotinamida;
- 20 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclobutil-nicotinamida;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,4,5-trifluorobencil)nicotinamida;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,5-difluorobencil)nicotinamida;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida;
- 25 N-(3-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
N-(4-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
N-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
N-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)nicotinamida;
- 30 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,5-trifluorobencil)nicotinamida;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-fluoro-4-metilbencil)nicotinamida;
N-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
N-(2-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-fluorobencil)nicotinamida;
- 35 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,4-trifluorobencil)nicotinamida;
N-bencil-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida; 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[3-(trifluorometil)bencil]nicotinamida;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilbutil)nicotinamida;
N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
- 40 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[4-(trifluorometil)bencil]nicotinamida;

6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-[(5-metil-2-furil)metil]nicotinamida;

6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(2,3-difluorobencil)nicotinamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil]nicotinamida;

6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(4-metilbencil)nicotinamida;

5 6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-[(3-metiltien-2-il)metil]nicotinamida;

N-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil]nicotinamida;

6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(1-etil-1-metilpropil)nicotinamida;

6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(2-fluorobencil)nicotinamida;

6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(terc-pentil)nicotinamida; y

10 6-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(3-metilbencil)nicotinamida.

Según se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1 y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” según se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y t-butilo. Se prefiere un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o t-butilo. Dichos grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor por ejemplo, trifluorometilo.

15

Según se usa en el presente documento, el término “alquenilo” se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ significa un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 2 y como máximo 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de “alquenilo” según se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, 3-metilbut-2-enilo y 1,1-dimetilbut-2-enilo.

20

Según se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” se refiere a un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, prop-2-oxilo, butoxilo, but-2-oxilo, 2-metilprop-1-oxilo, 2-metilprop-2-oxilo, pentoxilo o hexiloxilo. Se prefiere un grupo alcoxilo C₁₋₄, por ejemplo metoxilo o etoxilo.

25 Según se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono que puede contener opcionalmente hasta un doble enlace. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ significa un anillo no aromático que contiene al menos tres y como máximo siete, átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de “cicloalquilo” según se usa en el presente documento

30 incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo uno o dos grupos metilo. En una realización, los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, en particular uno o dos grupos alquilo C₁₋₄ tales como metilo o etilo.

35 Según se usa en el presente documento, los términos “anillo heteroarílico” y “heteroarilo” se refieren a un anillo de hidrocarburo no saturado de cinco a siete miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferentemente, el anillo heteroarilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆ y oxi.

40

Según se usa en el presente documento, los términos “anillo heterocíclico” o “heterociclilo” se refieren a un anillo de hidrocarburo saturado de tres a siete miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferentemente, el anillo heterociclilo tiene cinco o seis átomos de anillo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo y tiomorfolino. Dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆ y oxi.

45

Según se usa en el presente documento, los términos “halógeno” o “halo” se refieren a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. Un halógeno particularmente preferido es flúor o cloro.

50 Según se usa en el presente documento, el término “opcionalmente” significa que el/los acontecimiento(s) descrito(s) posteriormente puede(n) o no ocurrir, e incluye tanto el/los acontecimiento(s) que se produce(n) como los acontecimientos que no se producen.

Según se usa en el presente documento, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o los sustituyentes nombrado(s), permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

Según se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para el fin de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Todos los solvatos de este tipo se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

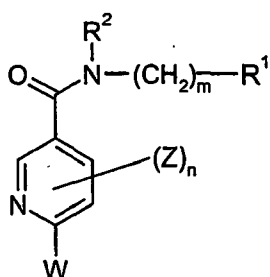
- 5
- 10
- 15
- Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden mostrar isomería cis-trans). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en la que uno o más centros quirales están invertidos. Igualmente, se comprende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas diferentes de las mostradas en la fórmula y estas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Las sales de los compuestos de la presente invención también están abarcadas dentro del alcance de la invención y pueden comprender, por ejemplo, sales de adición de ácido que resultan de la reacción de un ácido con un átomo de nitrógeno básico presente en un compuesto de fórmula (I).

- 20
- 25
- 30
- Las sales abarcadas dentro de la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención y estas forman un aspecto adicional de la invención.

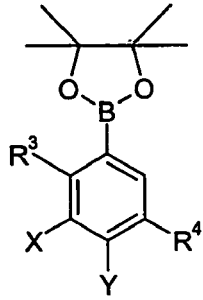
Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado previamente definido a menos que se indique lo contrario. A continuación se exponen los procedimientos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan los compuestos específicos de la invención en los ejemplos de trabajo.

- 35
- Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R¹, R², Z, m y n son según se definieron anteriormente y W es halógeno, en particular bromo o cloro, con un compuesto de fórmula (III)

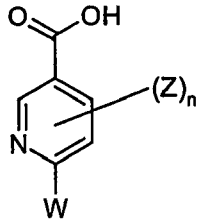


(III)

en la que R³, R⁴, X e Y son según se definieron anteriormente,

en presencia de un catalizador, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

5 Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto ácido de fórmula (IV) correspondiente

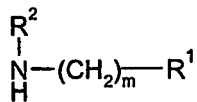


(IV)

en la que Z, W y n son según se definieron anteriormente,

convirtiendo el ácido en una forma activada del ácido, por ejemplo el cloruro de ácido, mediante tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo y después haciendo reaccionar el ácido activado así formado con un compuesto amina de fórmula (V)

10



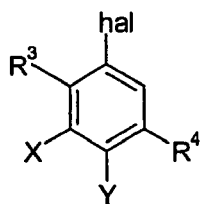
(V)

en la que R¹, R² y m son según se definieron anteriormente,

en condiciones de formación de amida.

15 Las condiciones de formación de amida adecuadas se conocen bien en la técnica e incluyen el tratar una solución del ácido de fórmula (IV), o la forma activada del mismo, por ejemplo en acetona o diclorometano, con una amina de fórmula (V) en presencia de carbonato de sodio.

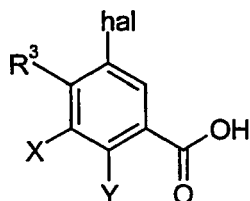
Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que R^3 , R^4 , X e Y son según se definieron anteriormente y hal es halógeno, en particular yodo, con bis(pinacolato)diboro, $PdCl_2dppf$ y acetato de potasio en un disolvente tal como DMF.

Como alternativa, cuando R^4 es $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$, puede prepararse un compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar un compuesto ácido de fórmula (VII)



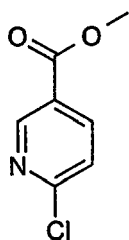
5

(VII)

en la que R^3 , hal, X e Y son según se definieron anteriormente,

con bis(pinacolato)diboro, $PdCl_2dppf$ y acetato de potasio en un disolvente tal como DMF y después formando una amida mediante reacción con un compuesto amina de fórmula (V) según se definió anteriormente.

También puede prepararse un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

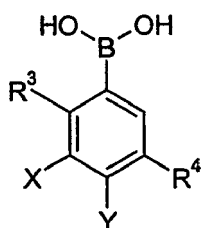


10

(VIII)

con un compuesto de fórmula (III) según se definió anteriormente y después haciendo reaccionar el ácido así formado con una amina de fórmula (V) según se definió anteriormente, en condiciones de formación de amida.

Adicionalmente, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) según se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (IX)



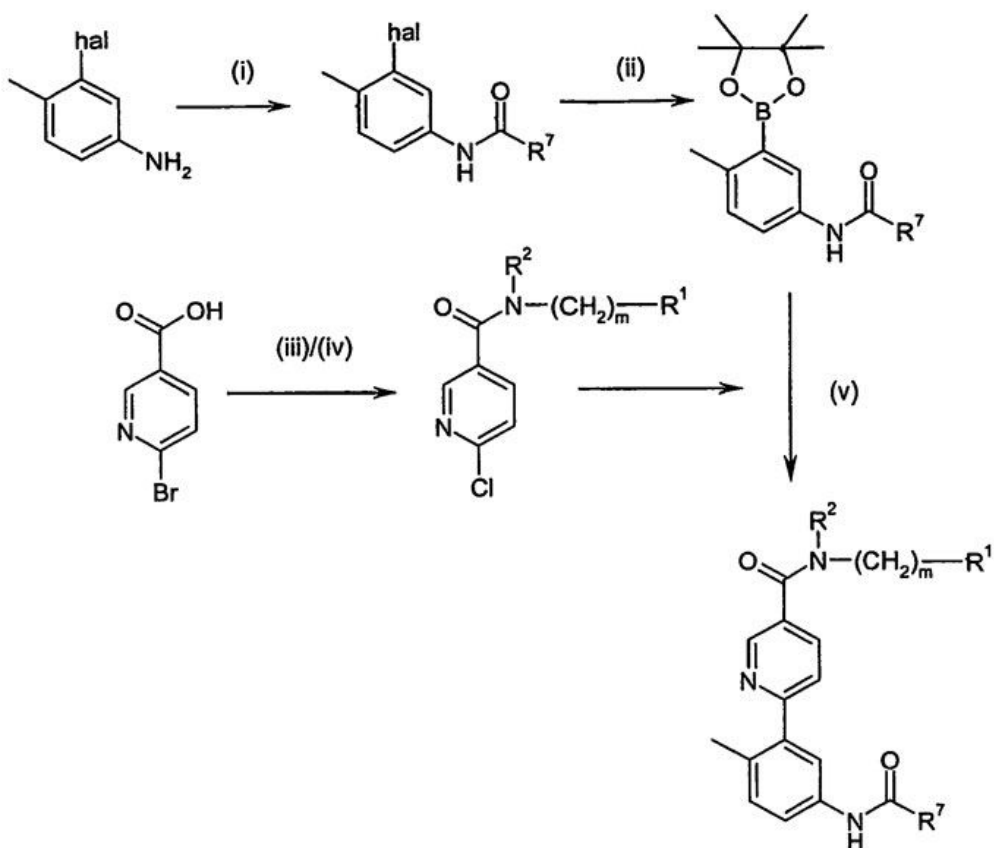
15

(IX)

en la que R^3 , R^4 , X e Y son según se definieron anteriormente,

en presencia de un catalizador, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

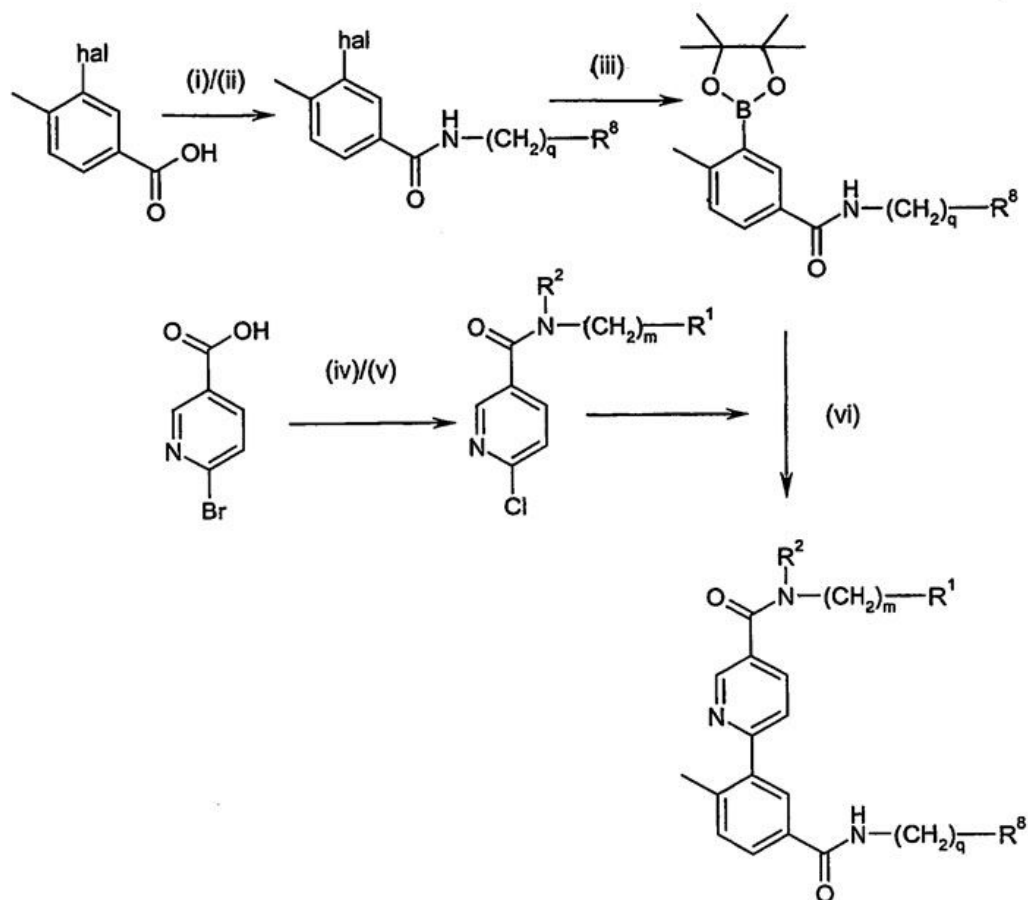
Por ejemplo, un procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones expuestas en el esquema 1 a continuación.



Esquema 1

- i. R^7CO_2H , HATU, DIPEA, DMF.
 ii. Bis(pinacolato)diboro, $PdCl_2dppf$, KOAc, DMF.
 5 iii. $SOCl_2$.
 iv. $R^1(CH_2)_mR^2NH$, Na_2CO_3 , acetona.
 v. Na_2CO_3 , tetraquis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones expuestas en el esquema 2 a continuación.



Esquema 2

i. SOCl_2 .

ii. $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, Na_2CO_3 , acetona.

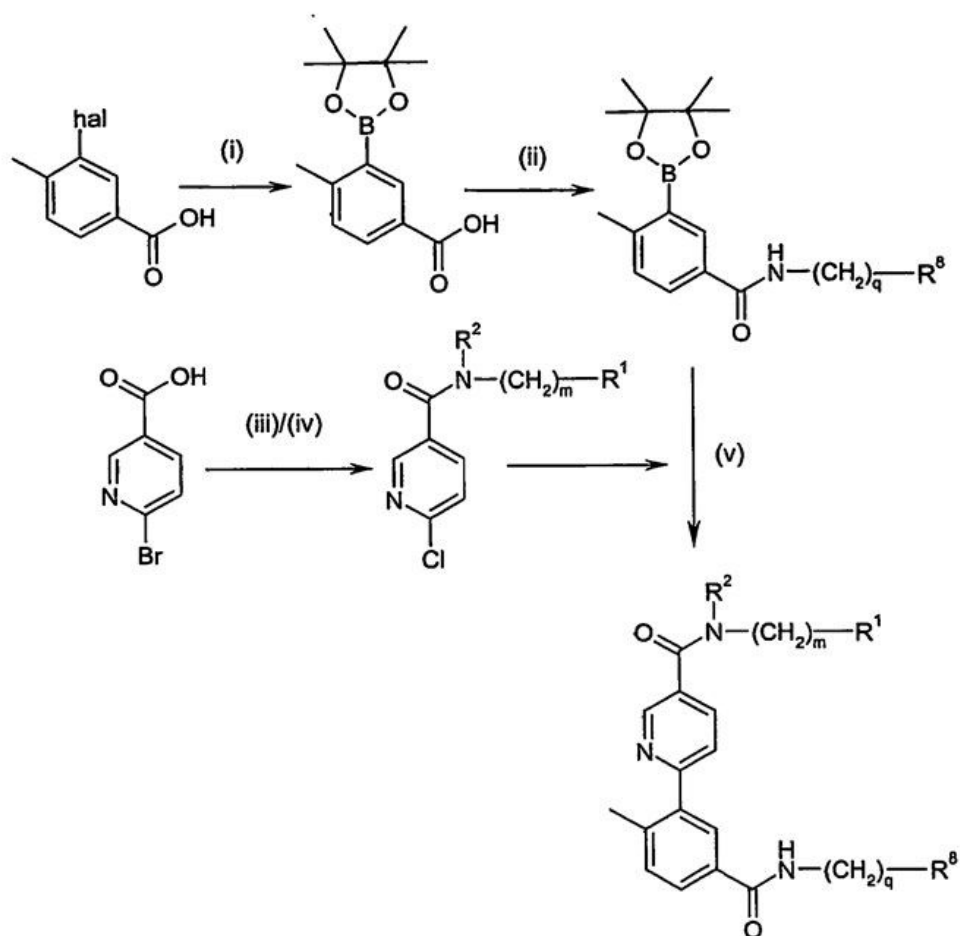
5 iii. Bis(pinacolato)diboro, PdCl_2dppf , KOAc, DMF.

iv. SOCl_2 .

v. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, Na_2CO_3 , acetona.

vi. Na_2CO_3 , tetraquis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

10 Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones expuestas en el esquema 3 a continuación.



Esquema 3

i. Bis(pinacolato)diboro, PdCl₂dppf, KOAc, DMF.

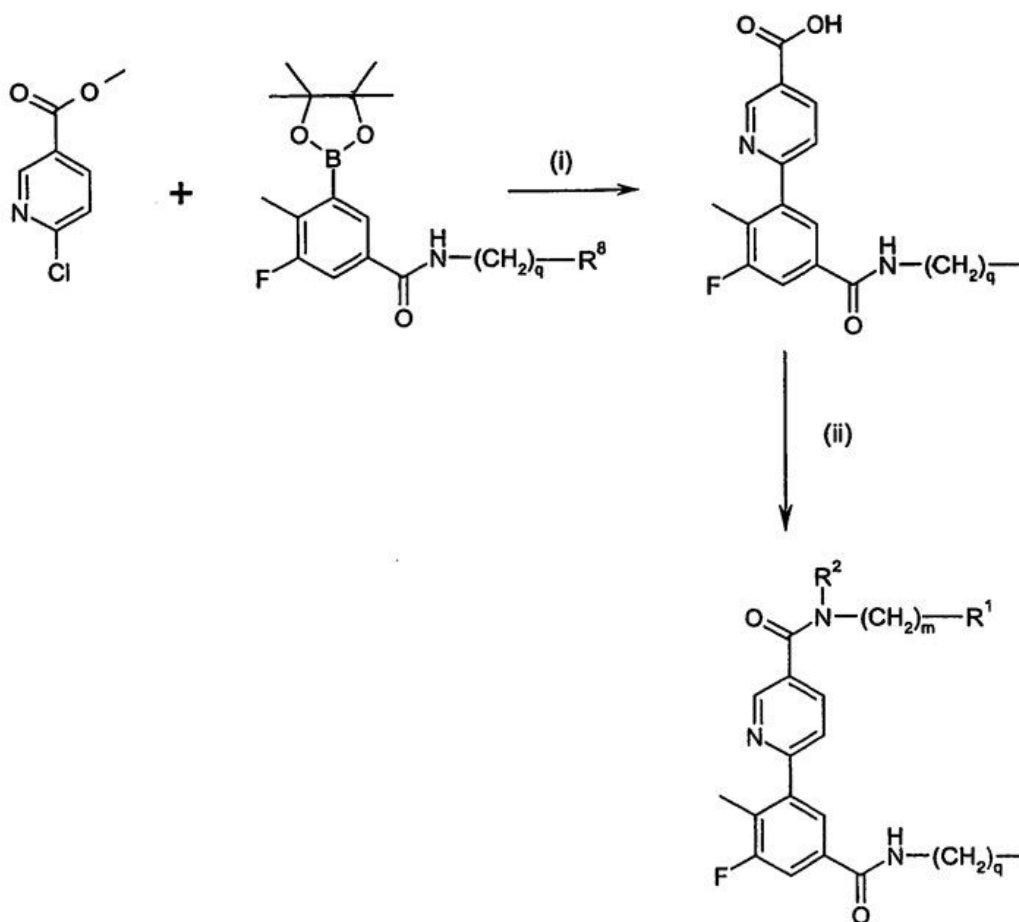
ii. R⁸(CH₂)_qNH₂, HATU, DIPEA, DMF.

5 iii. SOCl₂.

iv. R¹(CH₂)_mR²NH, Na₂CO₃, DCM.

v. Na₂CO₃, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones expuestas en el esquema 4 a continuación.

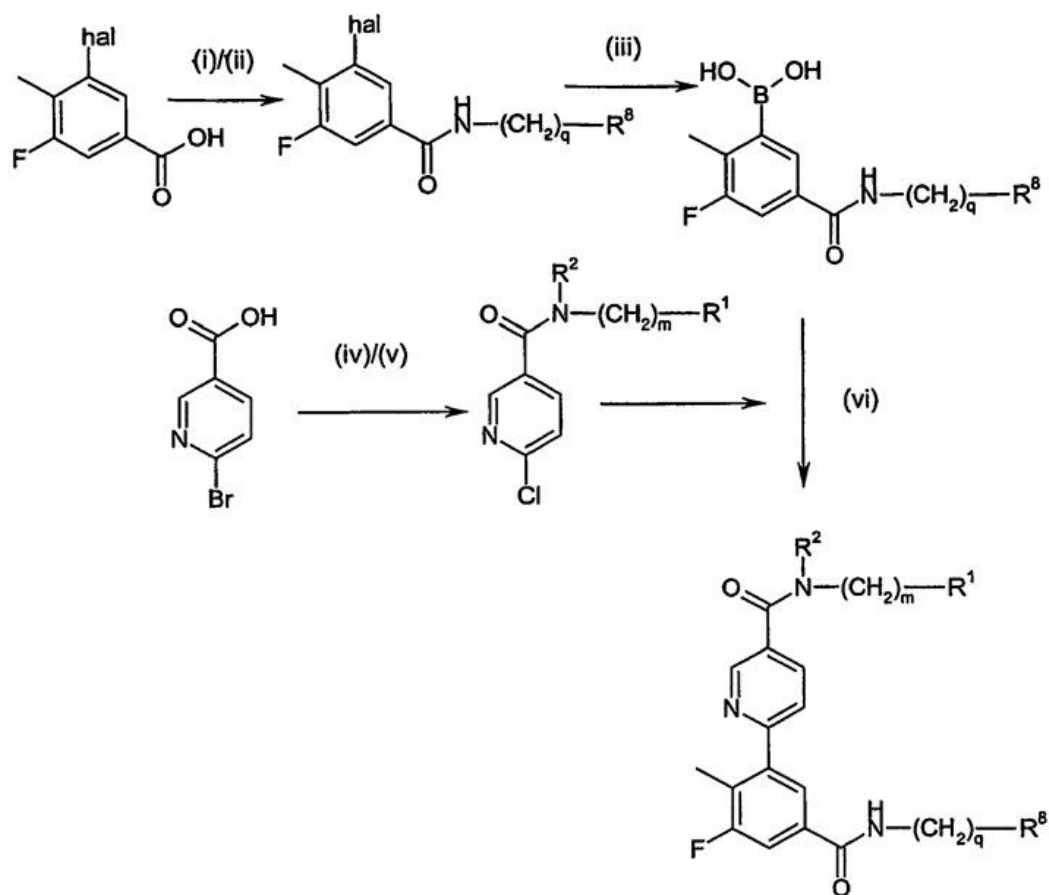


Esquema 4

i. $NaHCO_3$, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

ii. $R^1(CH_2)_mR^2NH$, HATU, DIPEA, DMF.

- 5 Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones expuestas en el esquema 5 a continuación.



Esquema 5

i. $SOCl_2$.

ii. $R^8(CH_2)_qNH_2$, Na_2CO_3 , DCM.

5 iii. NaH, n-BuLi, THF, $(iPrO)_3B$.

iv. $SOCl_2$.

v. $R^1(CH_2)_mR^2NH$, Na_2CO_3 , DCM.

vi. $NaHCO_3$, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

10 Aunque es posible para los compuestos de la presente invención administrarse como el nuevo compuesto químico, los compuestos de fórmula (I) se administran convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, en otro aspecto de la invención, los inventores presentes proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en mezcla con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para su administración en cualquier forma adecuada. Pueden, por ejemplo, formularse para administración tópica o para administración por inhalación o, más preferentemente para la administración oral, transdérmica o parenteral. La composición farmacéutica puede estar en una forma tal que pueda realizar la liberación controlada de los compuestos de fórmula (I). Un procedimiento de administración particularmente preferido y su formulación correspondiente, es la administración oral.

20 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de y administrarse como, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales) y cápsulas (que incluyen cada uno de ellos formulaciones de liberación controlada y de liberación sostenida), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, emulsiones, soluciones, jarabes o suspensiones preparados por medios convencionales con excipientes aceptables.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el principio activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, oral, no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico desmenuzado de forma similar, tal como un hidrato de carbono comestible, por ejemplo almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas pueden fabricarse preparando una mezcla en polvo según se describió anteriormente y rellenando vainas de gelatina formadas. Antes de la operación de llenado pueden añadirse a la mezcla en polvo deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tales como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Además, cuando sea deseable o necesario, también pueden incorporarse a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o golpeando, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, desmenuzado de forma adecuada, con un diluyente o base según se describió anteriormente y opcionalmente con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales poliméricos o celulósicos y forzándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimir y el resultado son esquirlas formadas de forma imperfecta rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para prevenir la adhesión a los moldes de formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. Entonces se comprime la mezcla lubricada en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y se comprimen después directamente en comprimidos sin pasar por las etapas de granulación o golpeo. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento de brillo de cera. Pueden añadirse tintes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

Los fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires pueden prepararse en formas unitarias de dosificación de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan por el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos con aroma tales como aceite de menta o sacarina y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también pueden prepararse para prolongar o sostener la liberación tal como por ejemplo revistiendo o incrustando el material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de un sistema de administración de emulsión en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o poli(óxido de etileno)polilisisina sustituida con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), polepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihdropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen del 0,1 % al 99,5 %, más particularmente del 0,5 % al 90 % de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Igualmente, la composición también puede administrarse en forma nasal, oftálmica, ótica, rectal, tópica, intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, intraarticular, subcutánea o intramuscular, por inhalación o insuflación, usando todas formas bien conocidas para los expertos en las técnicas farmacéuticas.

Para la administración transdérmica, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un parche transdérmico, tal como un parche transdérmico iontoforético.

10 Para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede administrarse como una inyección o una infusión continua (por ejemplo, por vía intravenosa, intravascular o subcutánea). Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Para la administración mediante inyección, pueden tomar la forma de una presentación de dosis unitaria o una presentación multidosis, preferentemente con un conservante añadido. Como alternativa para la administración parenteral el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución en un vehículo adecuado.

15 Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción larga pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados solubles efervescentes, por ejemplo, como una sal soluble efervescente.

20 Como alternativa la composición puede formularse para su aplicación tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas, lociones, pomadas oculares, colirios, gotas para los oídos, enjuagues bucales, gasas impregnadas y suturas y aerosoles y pueden contener aditivos convencionales apropiados, incluyendo, por ejemplo, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. Tales formulaciones tópicas también pueden contener vehículos compatibles convencionales, por ejemplo bases de pomadas o cremas y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden constituir desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 98 % en peso de la formulación; más normalmente constituirán hasta aproximadamente el 80 % en peso de la formulación.

30 Para la administración mediante inhalación los compuestos según la invención se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverizador en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano, heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la forma unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

35 Las composiciones farmacéuticas se administran generalmente en una cantidad eficaz para el tratamiento o profilaxis de una afección o afecciones específicas. La dosificación inicial en ser humano se acompaña por la monitorización clínica de los síntomas, tales síntomas para la afección seleccionada. En general, las composiciones se administran en una cantidad de principio activo de al menos aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal. En la mayoría de los casos se administrarán en una o más dosis de una cantidad no superior a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, en la mayoría de los casos, la dosis es desde aproximadamente 100 µg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, diariamente. Para la administración en particular a mamíferos y en particular a seres humanos, se espera que el nivel de dosificación diario del principio activo sea desde 0,1 mg/kg hasta 10 mg/kg y normalmente alrededor de 1 mg/kg. Se apreciará que la dosificación óptima se determinará mediante procedimientos habituales para cada modalidad de tratamiento e indicación, teniendo en cuenta la indicación, su gravedad, vía de administración, afecciones complicadas y similares. El médico determinará en cualquier caso la dosificación real que será la más adecuada para un individuo y variará con la edad, peso y respuesta del individuo particular. La eficacia de una dosis real seleccionada puede determinarse fácilmente, por ejemplo, midiendo los síntomas clínicos o los indicios antiinflamatorios habituales tras la administración de la dosis seleccionada. Las dosificaciones anteriores son ejemplos del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación mayores o menores y los mismos están dentro del alcance de esta invención. Para afecciones o estados patológicos según se tratan por la presente invención, puede ser particularmente beneficioso mantener unos niveles diarios constantes en un sujeto a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, en un régimen de mantenimiento.

55 Los compuestos de la presente invención son generalmente inhibidores de la serina/treonina cinasa p38 y por lo tanto son inhibidores de la producción de citocinas que está mediada por la cinasa p38. Dentro del significado de la expresión "inhibidores de la serina/treonina cinasa p38" se incluyen aquellos compuestos que interfieren con la capacidad de la p38 para transferir un grupo fosfato desde el ATP hasta un sustrato de proteína según el ensayo descrito a continuación.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser selectivos para una o más de las isoformas de la p38, por ejemplo, p38 α , p38 β , p38 γ y/o p38 δ . En una realización, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la isoforma p38 α . En otra realización, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la isoforma p38 β . En una realización adicional, los compuestos de la invención inhiben selectivamente las isoformas p38 α y p38 β . Por ejemplo en los documentos WO 99/61426, WO 00/71535 y WO 02/46158 se describen ensayos para determinar la selectividad de los compuestos para las isoformas de p38.

Se sabe que la actividad de la cinasa p38 puede elevarse (localmente o en todo el cuerpo), la cinasa p38 puede expresarse o estar activa temporalmente de forma incorrecta, la cinasa p38 puede expresarse o ser activa en una ubicación inapropiada, la cinasa p38 puede expresarse constitutivamente, o la expresión de la cinasa p38 puede ser errática; de forma similar, la producción de citocinas mediada por la actividad de la cinasa p38 puede producirse en momentos no apropiados, en ubicaciones no apropiadas o puede producirse a niveles perjudicialmente altos.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden por tanto la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El/los compuesto(s) de fórmula (I) y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) pueden administrarse juntos o por separado y cuando se administran por separado, esto se puede producir de forma separada o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del/de los compuesto(s) de fórmula (I) y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los ritmos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son realizaciones ilustrativas de la invención, no limitativas del alcance de la invención en modo alguno. Los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan según los procedimientos de la bibliografía.

La CL-EM se realizó en una columna (3,3 cm x 4,6 mm DI, 3 μ m ABZ+PLUS), a un flujo de 3 ml/min, volumen de inyección de 5 μ l, a temperatura ambiente y a intervalo de detección de UV de 215 a 330nm.

Intermedio 1: 6-Cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida

Se calentó ácido 6-bromonicotínico (200 mg, 0,99 mmol) a reflujo en cloruro de tionilo (2 ml) durante 2,5 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetona (4 ml), se añadieron a la solución ciclopropilmetilamina (71 mg, 0,10 mmol) y carbonato sódico (500 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío dando 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida como un sólido color crema. RMN: δ H [2 H $_6$]-DMSO 8,82, (2H, m), 8,23, (1H, dd), 7,63, (1H, d), 3,14, (2H, t), 1,01, (1H, m), 0,44, (2H, m), 0,22, (2H, m).

Intermedio 2: 6-Cloro-N-(4-metoxifenil)nicotinamida

Se calentó ácido 6-bromonicotínico (200 mg, 0,99 mmol) a reflujo en cloruro de tionilo (2 ml) durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se añadieron a la solución p-anisidina (123 mg, 0,10 mmol) y carbonato sódico (500 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío dando 6-cloro-N-(4-metoxifenil)nicotinamida. RMN: δ H [2 H $_6$]-DMSO 10,37, (1H, b), 8,94, (1H, d), 8,34, (1H, dd), 7,70, (1H, d), 7,66, (2H, m), 6,95, (2H, m), 3,75, (3H, s).

Intermedio 3: 6-Cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida

Se calentó ácido 6-bromonicotínico (200 mg, 0,99 mmol) a reflujo en cloruro de tionilo (2 ml) durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se añadieron a la solución 3-metoxibencilamina (137 mg, 0,10 mmol) y carbonato sódico (500 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío dando 6-cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida. RMN: δ H [2 H $_6$]-DMSO 9,29, (1H, t), 8,88, (1H, d), 8,28, (1H, dd), 7,66, (1H, d), 7,25, (1H, t), 6,90, (2H, m), 6,83, (1H, m), 4,47, (2H, d), 3,74, (3H, s).

Intermedio 4: 6-Cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida

Se calentó ácido 6-bromonicotínico (200 mg, 0,99 mmol) a reflujo en cloruro de tionilo (2 ml) durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se añadieron a la solución 3-metilsulfonilaminobencilamina (200 mg, 0,10 mmol) y carbonato sódico (500 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío dando 6-cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida. RMN: δ H [2 H $_6$]-DMSO

9,30, (1H, t), 8,88, (1H, d), 8,28, (1H, dd), 7,67, (1H, d), 7,23, (1H, t), 7,10, (1H, s), 7,04, (1H, d), 6,97, (1H, d), 4,45, (2H, d), 2,90, (3H, s).

Intermedio 5: 6-Cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]nicotinamida

5 Se calentó ácido 6-bromonicotínico (200 mg, 0,99 mmol) a reflujo en cloruro de tionilo (2 ml) durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se añadieron a la solución 1-(2-aminobencil)-4-metilpiperazina (205 mg, 0,10 mmol) y carbonato sódico (500 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío dando 6-cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]nicotinamida. RMN: δ H [2 H₆]-DMSO 11,62, (1H, s), 8,95, (1H, d), 8,32, (1H, dd), 8,25, (1H, d), 7,77, (1H, d), 7,34, (1H, m), 7,28, (1H, m), 7,10, (1H, m), 10 3,73, (2H, s), 2,56-2,20, (8H, b), 2,12, (3H, s).

Intermedio 6: 4-Metil-N-(3-piridin-2-il-fenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

15 Se calentaron 3-yodo-4-metil-N-(3-piridin-2-il-fenil)benzamida (intermedio 7) (83 mg, 0,20 mmol), bis(pinacolato)diboro (100 mg, 0,39 mmol), acetato potásico (97 mg, 1,0 mmol) y PdCl₂dppf (12 mg) a 80 °C en DMF (2,5 ml) durante 4 horas. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice, se aplicó a una columna bond-elut (10 g, sílice) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (del 0 al 100 %). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío y el residuo se trituró con éter dando 4-metil-N-(3-piridin-2-il-fenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida como un sólido blanco (31 mg). CL-EM: tiempo de retención 3,69 min, MH⁺ 415.

Intermedio 7: 3-Yodo-4-metil-N-(3-piridin-2-il-fenil)benzamida

20 Se calentó ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (154 mg, 0,59 mmol) a 80 °C en cloruro de tionilo (2 ml) durante 3 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetona (3 ml), se añadieron a la solución 2-(3-aminofenil)piridina (100 mg, 0,59 mmol) y carbonato sódico (400 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 11 días, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío. El residuo se disolvió en éter y se filtró a través de una columna bond-elut (1 g, sílice), lavando 25 con éter. El disolvente se evaporó del filtrado combinado y se lavó dando 3-yodo-4-metil-N-(3-piridin-2-il-fenil)benzamida como una espuma color crema. RMN: δ H CDCl₃ 8,70, (1H, dt), 8,33, (1H, d), 8,18, (1H, t), 7,93-7,89, (2H, m), 7,79-7,75, (4H, m), 7,50, (1H, t), 7,35, (1H, d), 7,26, (1H, m), 2,51, (3H, s).

Intermedio 8: N-Ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

30 Se calentaron N-ciclopropil-3-yodo-4-metilbenzamida (intermedio 9) (1,1 g, 3,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,85 g, 7,28 mmol), acetato potásico (1,79 g, 18,2 mmol) y PdCl₂dppf (55 mg) a 85 °C en DMF (30 ml) durante 4,5 horas. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice, se aplicó a una columna bond-elut (10 g, sílice) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (del 0 al 100 %). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío y el residuo se trituró con ciclohexano dando N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida como un sólido blanco (650 mg). RMN: δ H [2 H₆]-DMSO 8,40, (1H, d), 8,06, (1H, d), 7,76, (1H, dd), 7,23, 35 (1H, d), 2,82, (1H, m), 2,48, (3H, s), 1,30, (12H, s), 0,66, (2H, m), 0,56, (2H, m).

Intermedio 9: N-Ciclopropil-3-yodo-4-metilbenzamida

40 Se calentó 3-yodo-4-metilbenzoico (1,0 g, 3,8 mmol) a 80 °C en cloruro de tionilo (10 ml) durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se añadieron a la solución ciclopropilamina (0,32 ml) y carbonato sódico (2,0 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío. El residuo se trituró con éter dando N-ciclopropil-3-yodo-4-metilbenzamida como un sólido blanco (1,1 g). RMN: δ H [2 H₆]-DMSO 8,46, (1H, d), 8,24, (1H, d), 7,74, (1H, dd), 7,38, (1H, d), 2,82, (1H, m), 2,38, (3H, s), 0,67, (2H, m), 0,55, (2H, m).

Intermedio 10: N-Ciclopropilmetil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

45 Se disolvieron ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (intermedio 17) (2,0 g, 7,63 mmol), DIPEA (4 ml, 22,89 mmol) y HATU (3,05 g, 8,02 mmol) en DMF (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió ciclopropilmetilamina (568 mg, 8,01 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío y la reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico (2 N, 50 ml) y bicarbonato sódico acuoso (1 M, 50 ml), 50 después se secó (sulfato magnésico) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (4:1). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío dando N-ciclopropilmetil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (1,73 g). CL-EM: tiempo de retención 3,47 min, MH⁺ 316. RMN: δ H [2 H₆]-DMSO 8,54, (1H, t), 8,11, (1H, d), 7,82, (1H, dd), 7,26, (1H, d), 3,12, (2H, t), 1,32, (12H, s), 1,03, (1H, m), 0,42, (2H, m), 0,22, 55 (2H, m).

Intermedio 11: 4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiazol-2-il)-benzamida

Se disolvieron ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (2,0 g, 7,63 mmol), DIPEA (4 ml, 22,89 mmol) y HATU (3,05 g, 8,02 mmol) en DMF (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió 2-aminotiazol (801 mg, 8,01 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío y la reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico (2 N, 50 ml) y bicarbonato sódico acuoso (1 M, 50 ml), después se secó (sulfato magnésico) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (4:1). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío hasta obtener 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiazol-2-il)-benzamida (1,72 g). CL-EM: tiempo de retención 3,66 min, MH⁺ 345. RMN: δH [²H₆]-DMSO 12,65, (1H, b), 8,32, (1H, d), 8,08, (1H, dd), 7,56, (1H, d), 7,35, (1H, d), 7,28, (1H, d), 2,54, (3H, s), 1,34, (12H, s).

Intermedio 12: 4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiadiazol-2-il)-benzamida

Se disolvieron ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (2,0 g, 7,63 mmol), DIPEA (4 ml, 22,89 mmol) y HATU (3,05 g, 8,02 mmol) en DMF (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió 2-aminotiadiazol (810 mg, 8,01 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío y la reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y ácido clorhídrico (2 N, 150 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato magnésico) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (4:1 después 1:1). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío hasta obtener 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiadiazol-2-il)-benzamida (0,95 g). CL-EM: tiempo de retención 3,34 min, MH⁺ 346. RMN: δH [²H₆]-DMSO 13,08, (1H, b), 9,22, (1H, s), 8,35, (1H, d), 8,11, (1H, dd), 7,38, (1H, d), 2,55, (3H, s), 1,34, (12H, s).

Intermedio 13: N-[4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-furamida

Se calentaron N-(3-yodo-4-metilfenil)-3-furamida (intermedio 15) (2,5 g, 7,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,13 g, 8,41 mmol), acetato potásico (825 mg, 8,41 mmol) y PdCl₂dppf (312 mg, 0,38 mmol) en DMF (20 ml) a 80 °C durante 20 horas. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a una columna bond-elut (sílice, 10 g) y se eluyó con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se disolvieron en DMF (40 ml) y se hicieron reaccionar con bis(pinacolato)diboro (7,76 g, 30,57 mmol), acetato potásico (3,0 g, 30,57 mmol) y PdCl₂dppf (249 mg, 0,306 mmol) a 80 °C durante 23 horas. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a columnas bond-elut (sílice, 2 x 10 g) y se eluyó con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Las fracciones de producto se concentraron al vacío dando N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-furamida. CL-EM: tiempo de retención 3,55 min, MH⁺ 328. RMN: δH [²H₆]-DMSO 9,86, (1H, b), 8,36, (1H, m), 7,86-7,82, (2H, m), 7,77, (1H, t), 7,14, (1H, d), 6,99, (1H, m), 2,41, (3H, s), 1,30, (12H, s).

Intermedio 14: N-[4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]tiofen-3-amida

Se calentaron N-(3-yodo-4-metilfenil)tiofen-3-amida (intermedio 16) (2,64 g, 7,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,13 g, 8,41 mmol), acetato potásico (825 mg, 8,41 mmol) y PdCl₂dppf (312 mg, 0,38 mmol) en DMF (20 ml) a 80 °C durante 20 horas. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a una columna bond-elut (sílice, 10 g) y se eluyó con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se disolvieron en DMF (20 ml) y se hicieron reaccionar con bis(pinacolato)diboro (1,77 g, 7,0 mmol), acetato potásico (687 mg, 7,0 mmol) y PdCl₂dppf (143 mg, 0,175 mmol) a 80 °C durante 16 horas. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a una columna bond-elut (sílice, 10 g) y se eluyó con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Las fracciones de producto se concentraron al vacío dando N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]tiofen-3-amida. CL-EM: tiempo de retención 3,65 min, MH⁺ 344. RMN: δH [²H₆]-DMSO 9,99, (1H, b), 8,35, (1H, s), 7,90, (1H, d), 7,85, (1H, dd), 7,63, (2H, m), 7,14, (1H, d), 2,42, (3H, s), 1,30, (12H, s).

Intermedio 15: N-(3-Yodo-4-metilfenil)-3-furamida

Se agitaron ácido 3-furoico (2,4 g, 21,45 mmol) y HATU (8,15 g, 21,45 mmol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron HOBT (2,9 g, 21,45 mmol), 3-yodo-4-metilaniлина (5,0 g, 21,45 mmol) y DIPEA (11,2 ml, 64,35 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y carbonato sódico acuoso (10 %, 100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico (2 N, 75 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó (sulfato magnésico) y se absorbió sobre sílice. El sílice se aplicó a una columna de sílice de resolución rápida y se eluyó con ciclohexano/acetato de etilo (3:1). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío dando N-(3-yodo-4-metilfenil)-3-furamida. CL-EM: tiempo de retención 3,52 min, MH⁺ 328. RMN: δH [²H₆]-DMSO 9,92, (1H, b), 8,36, (1H, d), 8,23, (1H, d), 7,80, (1H, t), 7,66, (1H, dd), 7,29, (1H, d), 6,98, (1H, d), 2,33, (3H, s).

Intermedio 16: N-(3-Yodo-4-metilfenil)tiofen-3-amida

Se agitaron ácido tiofen-3-carboxílico (2,75 g, 21,45 mmol) y HATU (8,15 g, 21,45 mmol) en DMF (25 ml) a

temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron HOBT (2,9 g, 21,45 mmol), 3-yodo-4-metilnilina (5,0 g, 21,45 mmol) y DIPEA (11,2 ml, 64,35 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y carbonato sódico acuoso (10 %, 100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico (2 N, 75 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó (sulfato magnésico) y absorbió sobre sílice. El sílice se aplicó a una columna de sílice de resolución rápida y se eluyó con ciclohexano/acetato de etilo (4:1). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío dando N-(3-yodo-4-metilfenil)tiófen-3-amida. CL-EM: tiempo de retención 3,69 min, MH⁺ 344. RMN: δH [²H₆]-DMSO 10,06, (1H, b), 8,34, (1H, m), 8,29, (1H, d), 7,70, (1H, dd), 7,66, (1H, dd), 7,62, (1H, dd), 7,30, (1H, d), 2,34, (3H, s).

10 Intermedio 17: Ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico

Se calentaron ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (10 g, 38,16 mmol), bis(pinacolato)diboro (14,5 g, 57,24 mmol), acetato potásico (18,73 g, 190,8 mmol) y PdCl₂dppf (3,12 g, 3,8 mmol) en DMF (200 ml) a 80 °C durante 21 horas. El disolvente se evaporó de la reacción enfriada al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y ácido clorhídrico (2 N, 300 ml) y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron (sulfato magnésico). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se absorbió sobre sílice y se aplicó a una columna de resolución rápida de sílice. Esto se eluyó con ciclohexano/acetato de etilo (5:1). Las fracciones de producto se concentraron al vacío dando ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico. CL-EM: tiempo de retención 3,65 min. RMN: δH [²H₆]-DMSO 12,83, (1H, b), 8,23, (1H, d), 7,89, (1H, dd), 7,29, (1H, d), 2,51, (3H, s), 1,30, (12H, s).

Intermedio 18: N-[4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida

Se añadió bis(pinacolato)diborano (7,24 g, 28,5 mmol) a una mezcla de N-(3-yodo-4-metilfenil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida (intermedio 19) (7,73 g, 19 mmol) en dimetilformamida (100 ml) acetato potásico (9,32 g, 95 mmol) y PdCl₂dppf y la reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se llevó a cloroformo (150 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (de 20:80 de acetato de etilo:ciclohexano a 50:50 de acetato de etilo:ciclohexano) dando N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida como un sólido blanco (1,5 g, 3,7 mmol). CL-EM: tiempo de retención 2,90 min MH⁺ 408. RMN: δH-CDCl₃ 8,27 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, b), 7,65 (1H, d), 6,20 (1H, d), 6,82 (1H, b), 6,77 (1H, b), 3,52 (4H, t aparente), 2,52 (3H, s), 2,25 (4H, m).

Intermedio 19: N-(3-yodo-4-metilfenil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida

Se calentó una solución de N-(3-yodo-4-metilfenil)-2-cloro-isonicotinamida (intermedio 20) (7,00 g, 18,8 mmol) en pirrolidina (20 ml) a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La pirrolidina en exceso se eliminó al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico (20 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío dando N-(3-yodo-4-metilfenil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida como un sólido amarillo pálido (7,73 g, 18 mmol). CL-EM: tiempo de retención 2,77 min MH⁺ 408. RMN: δH [²H₆]-DMSO 10,29 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 6,97 (1H, ancho), 6,88 (1H, b), 3,45 (2H, t aparente), 3,09 (2H, m), 2,35 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,82 (2H, m).

Intermedio 20: 2-Cloro-N-(3-yodo-4-metilfenil)-isonicotinamida

Se calentaron ácido 2-cloroisonicotínico (3,3 g, 21 mmol), HATU (8,75 g, 23 mmol), diisopropiletilamina (10,9 ml, 63 mmol) y 4-yodo-3-metilnilina (5,00 g, 21 mmol) en dimetilformamida (50 ml) en nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se llevó a diclorometano (150 ml). La solución orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40:60 de acetato de etilo:ciclohexano) dando 2-cloro-N-(3-yodo-4-metilfenil)-isonicotinamida como un sólido blanco (7,00 g, 18,8 mmol). CL-EM: tiempo de retención 3,59 min MH⁺ 373. RMN: δH [²H₆]-DMSO 10,52 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,99 (1H, b), 7,87 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 2,36 (3H, s).

Intermedio 21: 6-Cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida

Se calentó ácido 6-bromonicotínico (200 mg, 0,99 mmol) a reflujo en cloruro de tionilo (2 ml) durante 2,5 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetona (4 ml), se añadieron a la solución ciclopropilmetilamina (71 mg, 0,10 mmol) y carbonato sódico (500 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y el filtrado se redujo hasta la sequedad al vacío dando 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida como un sólido color crema. RMN: δH [²H₆]-DMSO 8,82, (2H, m), 8,23, (1H, dd), 7,63, (1H, d), 3,14, (2H, t), 1,01, (1H, m), 0,44, (2H, m), 0,22, (2H, m).

55 Procedimiento general A

Se calentó ácido 6-bromonicotínico (100 mg, 0,5 mmol) a 95 °C en cloruro de tionilo (0,63 ml) durante 2 horas. El

cloruro de tionilo en exceso se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM (2 ml). Se añadieron a esta solución, amina (0,5 mmol) y carbonato sódico (100 mg) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM. El filtrado combinado y lavado se redujo hasta la sequedad dando la 6-cloronicotinamida deseada.

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Intermedio 22: 6-Cloro-N-(3-metilbutil)nicotinamida	3-metilbutilamina	227	2,92
Intermedio 23: 6-Cloro-N-(1-ciclopropiletil)nicotinamida	1-ciclopropiletilamina	225	2,65
Intermedio 24: 6-Cloro-N-(2,2-dimetilpropil)nicotinamida	2,2-dimetilpropilamina	227	2,82
Intermedio 25: 6-Cloro-N-(2,2-dimetilciclopropil)nicotinamida	2,2-dimetilciclopropilamina	225	2,67
Intermedio 26: 6-Cloro-N-ciclopropilnicotinamida	ciclopropilamina	197	2,19
Intermedio 27: 6-Cloro-N-ciclohexilmetilnicotinamida	ciclohexilmetilamina	253	3,18
Intermedio 28: 6-Cloro-N-ciclobutilnicotinamida	ciclobutilamina	211	2,51
Intermedio 29: 6-Cloro-N-(2-metilpropil)nicotinamida	2-metilpropilamina	213	2,63
Intermedio 30: 6-Cloro-N-propilnicotinamida	propilamina	199	2,38
Intermedio 31: 6-Cloro-N-ciclopentilnicotinamida	ciclopentilamina	225	2,70

5

Intermedio 32: 6-Cloro-N-ciclobutilmetilnicotinamida

Se preparó 6-cloro-N-ciclobutilmetilnicotinamida a partir de ciclobutilmetilamina usando el procedimiento general A. RMN: δ H [²H₆]-DMSO 8,81, (1H, d), 8,70, (1H, ta), 8,22, (1H, dd), 7,64, (1H, d), 3,30, (2H, t), 2,52, (1H, m), 1,99, (2H, m), 1,81, (2H, m), 1,73, (2H, m).

10 Intermedio 33: 6-Cloro-N-(1-metilpropil)nicotinamida

Se preparó 6-cloro-N-(1-metilpropil)nicotinamida a partir de 1-metilpropilamina usando el procedimiento general A. RMN: δ H [²H₆]-DMSO 8,82, (1H, d), 8,42, (1H, d), 8,24, (1H, dd), 7,64, (1H, d), 3,91, (1H, m), 1,51, (2H, m), 1,15, (3H, d), 0,87, (3H, t).

Intermedio 34: N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

15 Se mezclaron 3-bromo-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (intermedio 35, 900 mg), bispinacolatodiboro (4,5 g), acetato potásico (2,1 g) y PdCl₂dppf (75 mg) en DMF (40 ml) y se calentaron a 100 °C durante 18 horas. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a SPE (Si 2 x 10 g). Los productos de SPE se eluyeron con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (0-6,25 % de acetato de etilo). El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío y el residuo se volvió a cristalizar en ciclohexano dando N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (260 mg).

20

CL-EM: MH⁺ 320, tiempo de retención 3,39 min.

Intermedio 35: 3-Bromo-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

25 Se añadió ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (462 mg, 3,0 mmol) a una mezcla agitada de bromo (2,31 ml, 45 mmol) y polvo de hierro (252 mg, 4,5 mmol) en nitrógeno. La reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas y después se dejó en reposo durante 16 horas. Se añadió solución de tiosulfato sódico (200 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo

(3 x 150 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron y evaporaron al vacío. El producto en bruto (mezcla de isómeros) se disolvió en dimetilformamida (7 ml). Se añadieron ciclopropilamina (208 µl, 3,0 mmol), HOBT (405 mg, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (575 mg, 3,0 mmol) y DIPEA (525 ml, 3,0 mmol) a esta solución agitada. La reacción se agitó durante 5 horas a 20 °C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron de forma secuencial con hidrogenocarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico (0,5 M), después se secó (sulfato magnésico). El acetato de etilo se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (6:1) dando 3-bromo-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (359 mg, 44 %).

RMN: δH-CDCl₃ 7,68, (1H, s), 7,39, (1H, d), 6,19, (1H, sa), 2,88, (1H, m), 2,36, (3H, d), 0,88, (2H, m), 0,63, (2H, m). CL-EM: MH⁺ 272.

Intermedio 36: Ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}borónico

Se enfrió N-ciclopropil-5-fluoro-3-yodo-4-metilbenzamida (intermedio 37, 5 g) en THF (75 ml) hasta 0°C y se añadieron por porciones hidruro sódico (60 %, 1,23 g) durante 10 minutos. Una vez que se acabó la efervescencia la reacción se enfrió hasta -75 °C y se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 20 ml) durante 25 minutos manteniendo una temperatura de < -70 °C. Se añadió borato de triisopropilo (8 ml) a la reacción durante 10 minutos y se agitó la reacción a -70 °C durante 4 horas. La reacción se extinguió con agua (20 ml) y se dejó que la mezcla se calentara hasta 5 °C. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre cloruro amónico saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro amónico saturado, salmuera, se secó (sulfato sódico) y se redujo hasta la sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DCM/acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/DCM (5-100 % de acetato de etilo) y después metanol. Las fracciones de producto se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío dando ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}borónico. CL-EM MH⁺ 238, tiempo de retención 2,19 min.

Intermedio 37: N-Ciclopropil-5-fluoro-3-yodo-4-metilbenzamida

Se añadió N-yodosuccinimida (22,5 g) en porciones a una solución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (15,4 g) en ácido trifluorometansulfónico (100 ml) a 0 °C durante 3 horas y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (400 ml) y el precipitado se eliminó por filtración y se lavó con agua. El sólido que queda se disolvió en acetato de etilo, se lavó con tiosulfato sódico acuoso (x2), después con salmuera, se secó (sulfato magnésico) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se mezcló con cloruro de tionilo (30 ml) y se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. El cloruro de tionilo en exceso se eliminó de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). Se añadieron a la solución carbonato sódico (25 g) y ciclopropilamina (13 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM y acetato de etilo. El disolvente se evaporó del filtrado combinado y lavado al vacío. El residuo se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice de resolución rápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (22-28 % de acetato de etilo). Se redujeron las fracciones apropiadas hasta la sequedad al vacío dando N-ciclopropil-5-fluoro-3-yodo-4-metilbenzamida. CL-EM; MH⁺ 320, tiempo de retención 3,16 minutos.

Intermedio 38: Ácido 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotínico

Se mezclaron N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (3,2 g), 6-cloronicotinato de metilo (1,73 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (210 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 30 ml) en 2-propanol (100 ml) y se calentaron a 90 °C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar y el 2-propanol se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (2 N) y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato magnésico) y se redujeron hasta la sequedad al vacío. La espuma resultante se trituró con éter dando ácido 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotínico como un sólido. CL-EM: MH⁺ 315, tiempo de retención 2,87 min.

Intermedio 39: (2-Etilciclopropil)metilamina

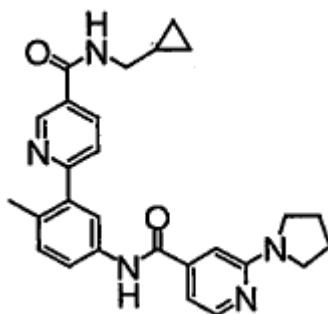
Se calentó una solución de 2-etilciclopropilcarboxamida (250 mg, 2,2 mmol) en THF a reflujo. Se añadió gota a gota borano-sulfuro de dimetilo (solución 1 M en DCM, 3,2 ml, 3,2 mmol) durante 30 minutos y la reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (6 N, 0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (20 ml), se lavó con éter (50 ml) y se basificó con hidróxido sódico (6 N). La fase acuosa se extrajo con éter (50 ml x 3) y acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato magnésico), se acidificaron con cloruro de hidrógeno (3,3 M en metanol) y se redujeron hasta la sequedad al vacío dando (2-etilciclopropil)metilamina (230 mg). RMN: δH [²H₆]-DMSO 7,85, (3H, b), 2,66, (2H, d), 1,30-1,13, (2H, m), 0,91, (3H, t), 0,77-0,66, (2H, m), 0,46, (1H, m), 0,33, (1H, m).

Procedimiento general B

Se calentaron 2-cloropiridina (0,05 mmol), pinacolborano de fenilo (0,05 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1 mg)

y carbonato sódico acuoso (0,25 ml) en 2-propanol (1 ml) a 85 °C en nitrógeno durante 18 horas. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (4 ml) y metanol (2 ml) y se filtró a través de una columna bond-elut SCX (1 g). El producto se eluyó con amoníaco al 10 % (s.g. 0,88) en metanol. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró con éter.

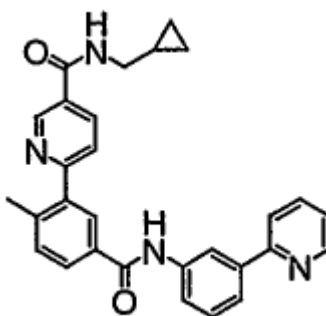
5 **Ejemplo 1: N-(3-[5-(Ciclopropilmetil-carbamoil)-piridin-2-il]-4-metilfenil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida**



10 Se calentaron 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) (25 mg, 0,098 mmol) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida (intermedio 18) (30 mg, 0,074 mmol), carbonato sódico acuoso (2 N, 0,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4 mg) a 80 °C en DMF (1 ml) durante 18 horas. La reacción se absorbió sobre sílice, se aplicó a una columna bond-elut (10 g, sílice) y se eluyó con un gradiente acetato de etilo/ciclohexano (del 0 al 100 %), después acetona y metanol. El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío y el residuo se trituró con éter dando N-(3-[5-(ciclopropilmetil-carbamoil)-piridin-2-il]-4-metilfenil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida como un sólido blanco (20 mg). CL-EM: tiempo de retención 2,42 min, MH⁺ 456. RMN: δH [²H₆]-DMSO 10,32, (1H, s), 9,09, (1H, s), 8,82, (1H, t), 8,28, (1H, m), 8,19, (1H, m), 7,85, (1H, t), 7,76, (1H, m), 7,64, (1H, m), 7,31, (1H, m), 6,98, (1H, m), 6,88, (1H, s), 3,43, (4H, m), 3,18, (2H, m), 2,31, (3H, s), 1,95, (4H, m), 1,07, (1H, m), 0,45, (2H, m), 0,25, (2H, m).

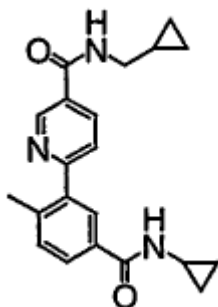
15

Ejemplo 2: N-Ciclopropilmetil-6-[2-metil-5-(3-piridin-2-il-fenilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida

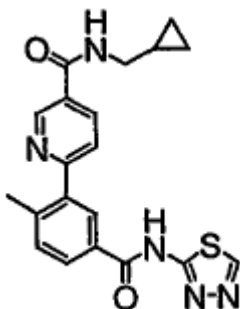


20 Se calentaron 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) (18,5 mg, 0,073 mmol) y 4-metil-N-(3-piridin-2-il-fenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 6) (30 mg, 0,072 mmol), carbonato sódico acuoso (2 N, 0,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4 mg) a 90 °C en DMF (1 ml) durante 4 horas. La reacción se absorbió sobre sílice, se aplicó a una columna bond-elut (5 g, sílice) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (del 0 al 100 %) y después acetona. El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío y el residuo se trituró con éter dando N-ciclopropilmetil-6-[2-metil-5-(3-piridin-2-il-fenilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida como un sólido blanco (20 mg). CL-EM: tiempo de retención 3,18 min, MH⁺ 463. RMN: δH [²H₆]-DMSO 10,43, (1H, s), 9,14, (1H, s), 8,86, (1H, t), 8,69, (1H, s), 8,53, (1H, s), 8,34, (1H, d), 8,11, (1H, s), 8,01, (1H, d), 7,95-7,89, (3H, m), 7,81-7,78, (2H, m), 7,53-7,46, (2H, m), 7,38, (1H, t), 3,21, (2H, t), 2,44, (3H, s), 1,07, (1H, m), 0,47, (2H, m), 0,27, (2H, m).

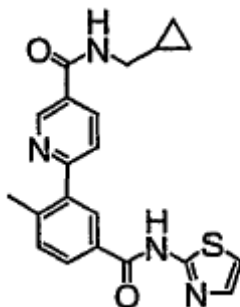
25

Ejemplo 3: 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-ciclopropilmetilnicotinamida

5 Se calentaron 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) (25,5 mg, 0,10 mmol) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 8) (30 mg, 0,10 mmol), carbonato sódico acuoso (2 N, 0,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4 mg) a 90 °C en DMF (1 ml) durante 3 horas. La reacción se absorbió sobre sílice, se aplicó a una columna bond-elut (5 g, sílice) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (del 0 al 100 %) y después acetona. El disolvente se evaporó de las fracciones de producto al vacío y el residuo se trituró con éter hasta obtener 6-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-ciclopropilmetil-nicotinamida como un sólido color crema. CL-EM: tiempo de retención 2,70 min, MH⁺ 350. RMN: δH [²H₆]-DMSO 9,11, (1H, s), 8,84, (1H, t), 8,48, (1H, d), 8,31, (1H, dd), 7,88, (1H,s), 7,81, (1H, d), 7,70, (1H, d), 7,41, (1H, d), 3,20, (1H, t), 2,86, (1H, m), 2,37, (3H, s), 1,06, (1H, m), 0,69, (2H, m), 0,57, (2H,m), 0,46, (2H, m), 0,26, (2H, m).

Ejemplo 4: N-Ciclopropilmetil-6-[5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-nicotinamida

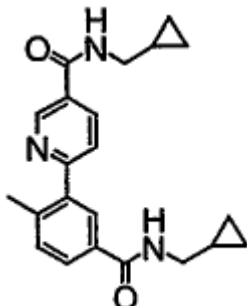
15 Se preparó N-ciclopropilmetil-6-[5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-metil-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiadiazol-2-il)-benzamida (intermedio 12) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,79 min, MH⁺ 394. RMN: δH [²H₆]-DMSO 13,14, (1H, b), 9,24, (1H, s), 9,14, (1H, s), 8,86, (1H, t), 8,35, (1H, d), 8,25, (1H, s), 8,10, (1H, d), 7,82, (1H, d), 7,54, (1H, d), 3,21, (2H, t), 2,46, (3H, s), 1,07, (1H, m), 0,47, (2H, m), 0,27, (2H, m).

Ejemplo 5: N-Ciclopropilmetil-6-[5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2-metilfenil]-nicotinamida

20 Se preparó N-ciclopropilmetil-6-[5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2-metilfenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiazol-2-il)-benzamida (intermedio 11) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,99 min, MH⁺ 393.

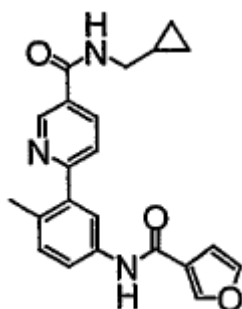
RMN: δ^H [2H_6]-DMSO 12,71, (1H, b), 9,13, (1H, s), 8,86, (1H, t), 8,34, (1H, d), 8,21, (1H, s), 8,07, (1H, d), 7,81, (1H, d), 7,57, (1H, d), 7,52, (1H, d), 7,29, (1H, d), 3,21, (2H, t), 2,45, (3H, s), 1,07, (1H, m), 0,47, (2H, m), 0,27, (2H, m).

Ejemplo 6: 6-[5-(Ciclopropilmetilcarbamoil)-2-metil-fenil]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida



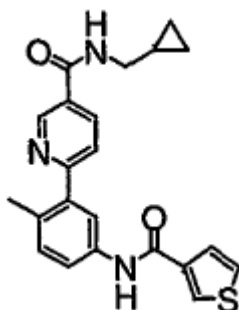
- 5 Se preparó 6-[5-(ciclopropilmetil)carbamoil-2-metil-fenil]-N-ciclopropilmetilnicotinamida a partir de 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) y N-(ciclopropilmetil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 10) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,87 min, MH^+ 364. RMN: δ^H [2H_6]-DMSO 9,10, (1H, s), 8,83, (1H, t), 8,60, (1H, t), 8,30, (1H, dd), 7,92, (1H, s), 7,84, (1H, d), 7,71, (1H, d), 7,41, (1H, d), 3,19, (2H, t), 3,13, (2H, t), 2,37, (3H, s), 1,03, (2H, m), 0,44, (4H, m), 0,23, (4H, m).

10 **Ejemplo 7: N-Ciclopropilmetil-6-[5-(fur-3-ilcarbonilamino)-2-metilfenil]-nicotinamida**

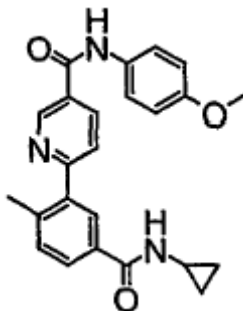


- 15 Se preparó N-ciclopropilmetil-6-[5-(fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-furamida (intermedio 13) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,96 min, MH^+ 376. RMN: δ^H [2H_6]-DMSO 9,99, (1H, s), 9,10, (1H, s), 8,83, (1H, t), 8,38, (1H, s), 8,30, (1H, d), 7,80, (2H, s), 7,75, (1H, d), 7,66, (1H, d), 7,30, (1H, d), 3,20, (2H, t), 2,31, (3H, s), 1,06, (1H, m), 0,46, (2H, m), 0,27, (2H, m).

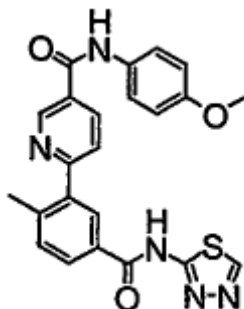
Ejemplo 8: N-Ciclopropilmetil-6-[2-metil-5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-fenil]-nicotinamida



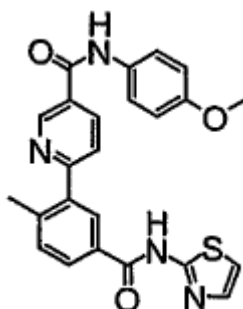
- 20 Se preparó N-ciclopropilmetil-6-[2-metil-5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (intermedio 1) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]tiofen-3-amida (intermedio 14) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,07 min, MH^+ 392. RMN: δ^H [2H_6]-DMSO 10,11, (1H, s), 9,11, (1H, s), 8,83, (1H, t), 8,35, (1H, s), 8,30, (1H, dd), 7,85, (1H, s), 7,78, (1H, d), 7,67-7,63, (3H, m), 7,31, (1H, d), 3,20, (2H, t), 2,31, (3H, s), 1,06, (1H, m), 0,46, (1H, m), 0,27, (1H, m).

Ejemplo 9: 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-(4-metoxifenil)-nicotinamida

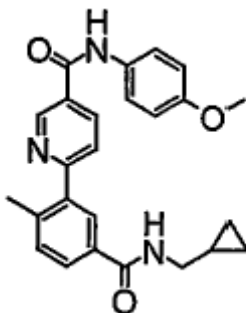
- 5 Se preparó 6-[5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil]-N-(4-metoxifenil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(4-metoxifenil)nicotinamida (intermedio 2) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 8) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,96 min, MH⁺ 402. RMN: δH [²H₆]-DMSO 10,38, (1H, s), 9,20, (1H, s), 8,49, (1H, d), 8,40, (1H, dd), 7,91, (1H, s), 7,82, (1H, d), 7,76, (1H, d), 7,71, (2H, d), 7,43, (1H, d), 6,96, (2H, d), 3,76, (3H, s), 2,87, (1H, m), 2,40, (3H, s), 0,70, (2H, m), 0,58, (2H, m).

Ejemplo 10: N-(4-Metoxifenil)-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]- nicotinamida

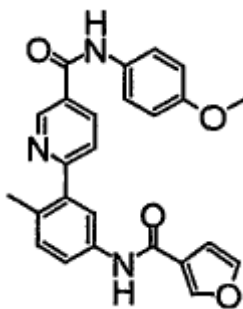
- 10 Se preparó N-(4-metoxifenil)-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(4-metoxifenil)nicotinamida (intermedio 2) y 4-metil-3-(4,4,5,6-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiadiazol-2-il)-benzamida (intermedio 12) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,05 min, MH⁺ 446. RMN: δH [²H₆]-DMSO 13,15, (1H, b), 10,41, (1H, s), 9,24, (2H, m), 8,45, (1H, dd), 8,28, (1H, s), 8,11, (1H, d), 7,88, (1H, d), 7,71, (2H, d), 7,56, (1H, d), 6,97, (2H, d), 3,76, (3H, s), 2,48, (3H, s).

Ejemplo 11: N-(4-Metoxifenil)-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]- nicotinamida

- 20 Se preparó N-(4-metoxifenil)-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(4-metoxifenil)nicotinamida (intermedio 2) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiazol-2-il)-benzamida (intermedio 11) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,22 min, MH⁺ 445. RMN: δH [²H₆]-DMSO 12,72, (1H, s), 10,40, (1H, s), 9,22, (1H, d), 8,44, (1H, dd), 8,24, (1H, s), 8,09, (1H, d), 7,87, (1H, d), 7,71, (2H, d), 7,58, (1H, d), 7,53, (1H, d), 7,30, (1H, d), 6,97, (2H, d), 3,76, (3H, s), 2,48, (3H, s).

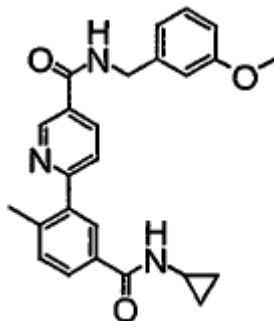
Ejemplo 12: 6-(5-Ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-(4-metoxifenil)-nicotinamida

5 Se preparó 6-[5-ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil]-N-(4-metoxifenil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(4-metoxifenil)nicotinamida (intermedio 2) y N-ciclopropilmetil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 10) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,12 min, MH^+ 416. RMN: δH [2H_6]-DMSO 10,39, (1H, s), 9,21, (1H, d), 8,63, (1H, t), 8,41, (1H, dd), 7,96, (1H, s), 7,86, (1H, d), 7,79, (1H, d), 7,71, (2H, d), 7,44, (1H, d), 6,96, (2H, d), 3,76, (3H, s), 3,15, (2H, t), 2,41, (3H, s), 1,03, (1H, m), 0,43, (2H, m), 0,23, (2H, m).

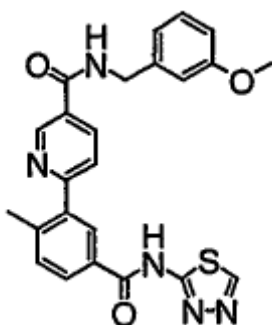
Ejemplo 13: 6-[5-(Fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-(4-metoxifenil)-nicotinamida

10 Se preparó 6-[5-(fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-(4-metoxifenil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(4-metoxifenil)nicotinamida (intermedio 2) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-furamida (intermedio 13) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,19 min, MH^+ 428. RMN: δH [2H_6]-DMSO 10,38, (1H, s), 10,00, (1H, s), 9,19, (1H, s), 8,38, (2H, m), 7,83, (1H, s), 7,80, (1H, s), 7,76, (1H, s), 7,73-7,69, (3H, m), 7,32, (1H, s), 7,01, (1H, s), 6,96, (2H, d), 3,76, (3H, s), 2,34, (3H, s).

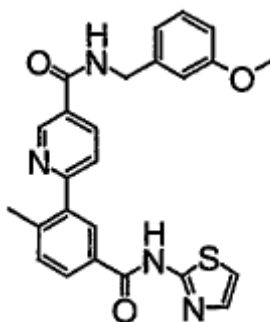
15

Ejemplo 14: 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-(3-metoxibencil)-nicotinamida

20 Se preparó 6-[5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil]-N-(3-metoxibencil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida (intermedio 3) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 8) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,94 min, MH^+ 416. RMN: δH [2H_6]-DMSO 9,29, (1H, t), 9,15, (1H, s), 8,48, (1H, d), 8,35, (1H, d), 7,89, (1H, s), 7,81, (1H, d), 7,72, (1H, d), 7,41, (1H, d), 7,26, (1H, t), 6,93, (2H, m), 6,84, (1H, s), 4,51, (2H, d), 3,75, (3H, s), 2,86, (1H, m), 2,38, (3H, s), 0,69, (2H, m), 0,57, (2H, m).

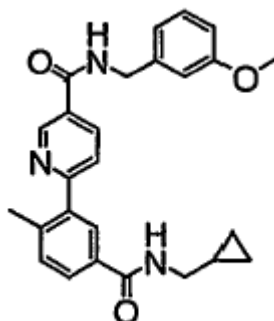
Ejemplo 15: N-(3-Metoxibencil)-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida

5 Se preparó N-(3-metoxibencil)-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida (intermedio 3) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiadiazol-2-il)-benzamida (intermedio 12) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,02 min, MH^+ 460. RMN: δH [2H_6]-DMSO 13,14, (1H, b), 9,32, (1H, t), 9,24, (1H, s), 9,18, (1H, d), 8,40, (1H, dd), 8,26, (1H, s), 8,10, (1H, d), 7,84, (1H, d), 7,55, (1H, d), 7,27, (1H, t), 6,94, (2H, m), 6,84, (1H, d), 4,53, (2H, d), 3,75, (3H, s), 2,46, (3H, s).

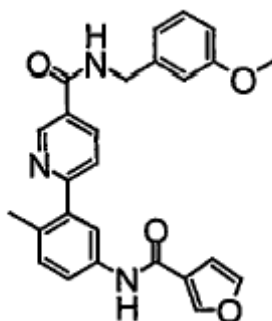
Ejemplo 16: N-(3-Metoxibencil)-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida

10 Se preparó N-(3-metoxibencil)-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida (intermedio 3) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiazol-2-il)-benzamida (intermedio 11) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,20 min, MH^+ 459. RMN: δH [2H_6]-DMSO 12,71, (1H, b), 9,31, (1H, t), 9,17, (1H, d), 8,39, (1H, dd), 8,22, (1H, s), 8,07, (1H, d), 7,83, (1H, d), 7,57, (1H, d), 7,52, (1H, d), 7,29-7,25, (2H, m), 6,94, (2H, m), 6,84, (1H, d), 4,52, (2H, d), 3,75, (3H, s), 2,45, (3H, s).

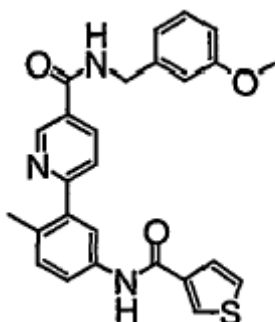
15

Ejemplo 17: 6-[5-Ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil]-N-(3-metoxibencil)-nicotinamida

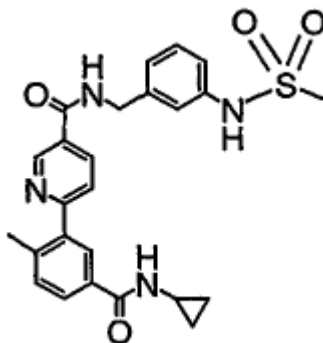
20 Se preparó 6-[5-ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil]-N-(3-metoxibencil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida (intermedio 3) y N-ciclopropilmetil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 10) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,07 min, MH^+ 430. RMN: δH [2H_6]-DMSO 9,30, (1H, t), 9,16, (1H, d), 8,62, (1H, t), 8,36, (1H, dd), 7,94, (1H, s), 7,85, (1H, d), 7,74, (1H, d), 7,43, (1H, d), 7,27, (1H, t), 6,94-6,92, (2H, m), 6,84, (1H, d), 4,51, (2H, d), 3,75, (3H, s), 3,14, (2H, t), 2,39, (3H, s), 51,03, (1H, m), 0,43, (2H, m), 0,23, (2H, m).

Ejemplo 18: 6-[5-(Fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-(3-metoxibencil)-nicotinamida

5 Se preparó 6-[5-(fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-(3-metoxibencil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida (intermedio 3) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-furamida (intermedio 13) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,17 min, MH^+ 442. RMN: δH [2H_6]-DMSO 9,99, (1H, s), 9,29, (1H, t), 9,15, (1H, d), 8,38, (1H, s), 8,34, (1H, dd), 7,81, (2H, m), 7,75, (1H, d), 7,67, (1H, d), 7,31-7,25, (2H, m), 7,00, (1H, s), 6,94, (2H, m), 6,84, (1H, d), 4,51, (2H, d), 3,75, (3H, s), 2,32, (3H, s).

Ejemplo 19: N-(3-Metoxibencil)-6-[5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-2-metilfenil]-nicotinamida

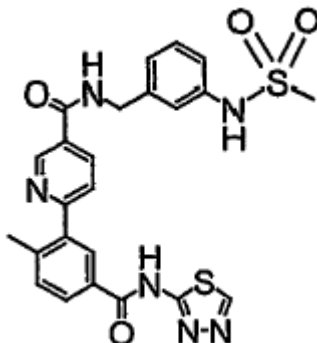
10 Se preparó N-(3-metoxibencil)-6-[5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metoxibencil)nicotinamida (intermedio 3) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]tiofen-3-amida (intermedio 14) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,27 min, MH^+ 458. RMN: δH [2H_6]-DMSO 10,12, (1H, s), 9,29, (1H, t), 9,15, (1H, d), 8,35-8,32, (2H, m), 7,86, (1H, s), 7,78, (1H, d), 7,68-7,65, (3H, m), 7,32-7,24, (2H, m), 6,94, (2H, m), 6,84, (2H, d), 4,51, (2H, d), 3,75, (3H, s), 2,32, (3H, s).

Ejemplo 20: 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-(3-metilsulfonilaminobencil)-nicotinamida

20 Se preparó 6-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-(3-metilsulfonilaminobencil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida (intermedio 4) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 8) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,71 min, MH^+ 479. RMN: δH [2H_6]-DMSO 9,33, (1H, t), 9,15, (1H, s), 8,48-8,33, (3H, m), 7,89, (1H, s), 7,81, (1H, d), 7,73, (1H, d), 7,41, (1H, d), 7,31, (1H, t), 7,21, (1H, s), 7,10, (2H, m), 4,51, (2H, d), 2,99, (3H, s), 2,86, (1H, m), 2,38,

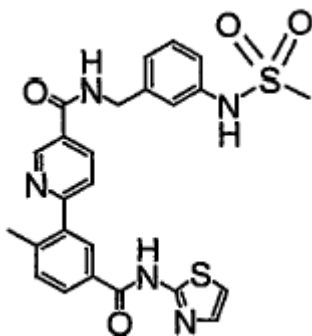
(3H, s), 0,69, (2H, m), 0,57, (2H, m).

Ejemplo 21: N-(3-Metilsulfonilaminobencil)-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida



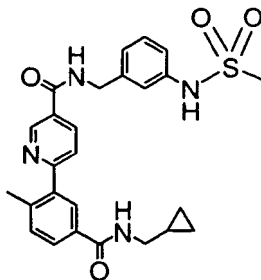
5 Se preparó N-(3-metilsulfonilaminobencil)-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida (intermedio 4) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiadiazol-2-il)-benzamida (intermedio 12) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,80 min, MH^+ 523. RMN: δH [2H_6]-DMSO 9,35, (1H, t), 9,17, (2H, m), 8,38, (1H, d), 8,26, (1H, s), 8,09, (1H, d), 7,83, (1H, d), 7,52, (1H, d), 7,31, (1H, t), 7,22, (1H, s), 7,11, (2H, m), 4,52, (2H, d), 2,99, (3H, s), 2,46, (3H, s).

Ejemplo 22: N-(3-Metilsulfonilaminobencil)-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida



10 Se preparó N-(3-metilsulfonilaminobencil)-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida (intermedio 4) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiazol-2-il)-benzamida (intermedio 11) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,96 min, MH^+ 522. RMN: δH [2H_6]-DMSO 10,19, (2H, b), 9,35, (1H, t), 9,17, (1H, s), 8,38, (1H, dd), 8,22, (1H, s), 8,07, (1H, d), 7,84, (1H, d), 7,57, (1H, d), 7,52, (1H, d), 7,31-7,28, (2H, m), 7,22, (1H, s), 7,11, (2H, m), 4,52, (2H, d), 2,99, (3H, s), 2,45, (3H, s).

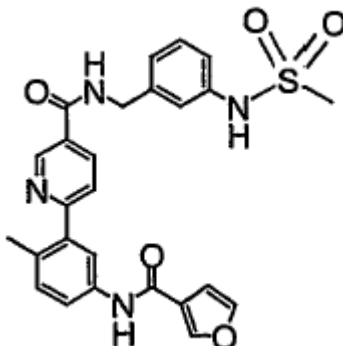
Ejemplo 23: 6-(5-Ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-(3-metilsulfonilaminobencil)-nicotinamida



20 Se preparó 6-(5-ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-(3-metilsulfonilaminobencil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida (intermedio 4) y N-ciclopropilmetil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 10) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,88 min, MH^+ 493. RMN: δH [2H_6]-DMSO 9,34, (1H, t), 9,16, (1H, d), 8,96, (1H, b), 8,62, (1H, t), 8,35, (1H, dd), 7,94, (1H, s), 7,85, (1H, d), 7,75, (1H, d), 7,43, (1H, d), 7,31, (1H, t), 7,21, (1H, s), 7,11, (2H, m), 4,52, (2H, d), 3,14, (2H, t),

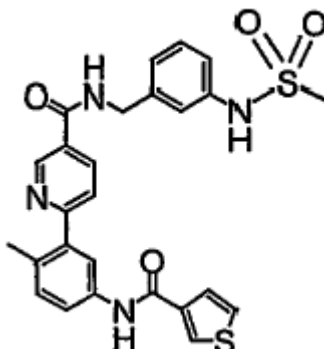
2,99, (3H, s), 2,39, (3H, s), 1,03, (1H, m), 0,43, (2H, m), 0,23, (2H, m).

Ejemplo 24: 6-[5-(Fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-(3-metilsulfonilaminobencil)-nicotinamida



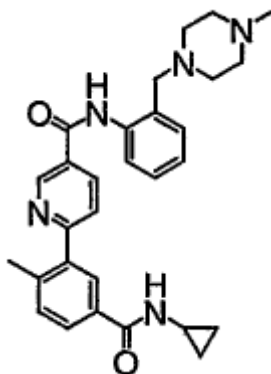
5 Se preparó 6-[5-(fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-(3-metilsulfonilaminobencil)-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida (intermedio 4) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-furamida (intermedio 13) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,93 min, MH⁺ 505. RMN: δH [²H₆]-DMSO 9,99, (1H, s), 9,32, (1H, t), 9,15, (1H, d), 8,95, (1H, b), 8,38, (1H, s), 8,33, (1H, dd), 7,81, (2H, d), 7,75, (1H, d), 7,68, (1H, d), 7,33-7,30, (2H, m), 7,21, (1H, s), 7,11, (2H, m), 7,01, (1H, s), 4,51, (2H, d), 2,99, (3H, s), 2,32, (3H, s).

10 **Ejemplo 25: N-(3-Metilsulfonilaminobencil)-6-[5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-nicotinamida**



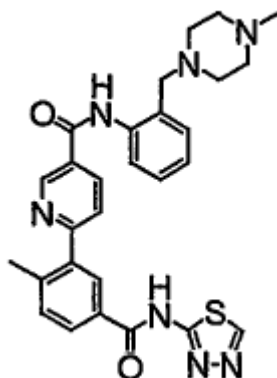
15 Se preparó N-(3-metilsulfonilaminobencil)-6-[5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-(3-metilsulfonilaminobencil)nicotinamida (intermedio 4) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]tiofen-3-amida (intermedio 14) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 3,03 min, MH⁺ 521. RMN: δH [²H₆]-DMSO 10,12, (1H, s), 9,33, (1H, t), 9,15, (1H, s), 8,78, (1H, b), 8,36-8,32, (2H, m), 7,86, (1H, s), 7,78, (1H, d), 7,69-7,65, (3H, m), 7,31, (2H, m), 7,21, (1H, s), 7,11, (2H, m), 4,51, (2H, d), 2,99, (3H, s), 2,32, (3H, s).

Ejemplo 26: 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-nicotinamida



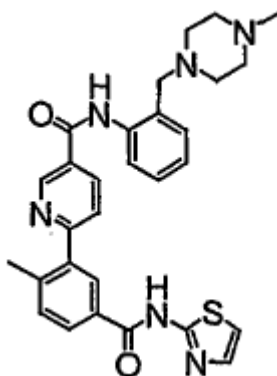
5 Se preparó 6-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]nicotinamida (intermedio 5) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 8) usando el procedimiento general B. CL-EM : tiempo de retención 2,36 min, MH^+ 484. RMN: δH [2H_6]-DMSO 11,70, (1H, b), 9,23, (1H, s), 8,50, (1H, d), 8,38, (1H, d), 8,33, (1H, d), 7,92, (1H, s), 7,83, (2H, m), 7,43, (1H, d), 7,36, (1H, t), 7,29, (1H, d), 7,11, (1H, t), 3,77, (2H, s), 2,87, (1H, m), 2,67-2,24, (11H, m), 2,13, (3H, s), 0,70, (2H, m), 0,58, (2H, m).

Ejemplo 27: N-[2-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida

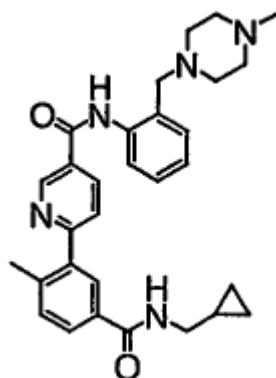


10 Se preparó N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-6-[2-metil-5-(tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]nicotinamida (intermedio 5) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiadiazol-2-il)-benzamida (intermedio 12) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,43 min, MH^+ 528. RMN: δH [2H_6]-DMSO 13,07, (1H, b), 11,74, (1H, s), 9,26, (1H, s), 9,21, (1H, s), 8,43, (1H, d), 8,34, (1H, d), 8,29, (1H, s), 8,12, (1H, d), 7,93, (1H, d), 7,56, (1H, d), 7,36, (1H, t), 7,29, (1H, d), 7,11, (1H, t), 3,78, (2H, s), 2,67-2,26, (11H, m), 2,11, (3H, s).

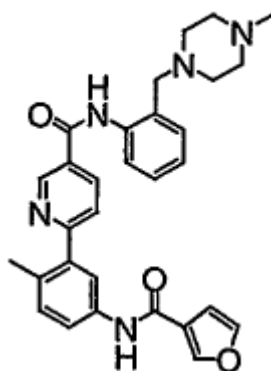
15 **Ejemplo 28: N-[2-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida**



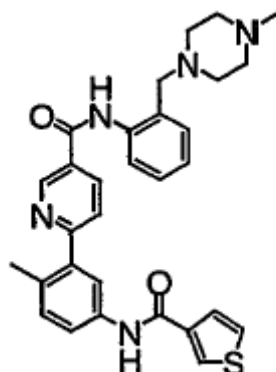
20 Se preparó N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-6-[2-metil-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]nicotinamida (intermedio 5) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(tiazol-2-il)-benzamida (intermedio 11) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,53 min, MH^+ 527. RMN: δH [2H_6]-DMSO 12,73, (1H, b), 11,70, (1H, b), 9,26, (1H, d), 8,43, (1H, dd), 8,33, (1H, d), 8,25, (1H, s), 8,10, (1H, d), 7,93, (1H, d), 7,58, (1H, d), 7,54, (1H, d), 7,36, (1H, t), 7,30, (2H, m), 7,12, (1H, t), 3,78, (2H, s), 2,67-2,25, (11H, b), 2,14, (3H, s).

Ejemplo 29: 6-(5-Ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-nicotinamida

5 Se preparó 6-(5-ciclopropilmetilcarbamoil-2-metil-fenil)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]nicotinamida (intermedio 5) y N-ciclopropilmetil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 10) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,46 min, MH^+ 498. RMN: δ_H [2H_6]-DMSO 11,67, (1H, b), 9,24, (1H, s), 8,63, (1H, t), 8,39, (1H, d), 8,32, (1H, d), 7,97, (1H, s), 7,88-7,83, (2H, m), 7,45, (1H, d), 7,36, (1H, t), 7,30, (1H, d), 7,11, (1H, t), 3,77, (2H, s), 3,15, (2H, t), 2,70-2,21, (11H, m), 1,04, (1H, m), 0,43, (2H, m), 0,23, (2H, m).

Ejemplo 30: 6-[5-(Fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-nicotinamida

10 Se preparó 6-[5-(fur-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]nicotinamida (intermedio 5) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-furamida (intermedio 13) usando el procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,53 min, MH^+ 510. RMN: δ_H [2H_6]-DMSO 11,64, (1H, b), 10,02, (1H, s), 9,23, (1H, s), 8,38, (2H, m), 8,31, (1H, d), 7,86, (1H, s), 7,80, (1H, s), 7,76, (2H, m), 7,38-7,29, (3H, m), 7,11, (1H, t), 7,01, (1H, s), 3,77, (2H, s), 2,66-2,20, (11H, m), 2,16, (3H, s).

Ejemplo 31: N-[2-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-6-[5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-nicotinamida

5 Se preparó N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-6-[5-(tiofen-3-ilcarbonilamino)-2-metil-fenil]-nicotinamida a partir de 6-cloro-N-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]nicotinamida (intermedio 5) y N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]tiofen-3-amida (intermedio 14) usando procedimiento general B. CL-EM: tiempo de retención 2,58 min, MH⁺ 526. RMN: δH [²H₆]-DMSO 11,64, (1H, b), 10,14, (1H, s), 9,23, (1H, s), 8,38, (2H, m), 8,31, (1H, d), 7,91, (1H, s), 7,79-7,75, (2H, m), 7,65, (2H, m), 7,38-7,29, (3H, m), 7,11, (1H, t), 3,77, (2H, s), 2,67-2,24, (11H, m), 2,16, (3H, m).

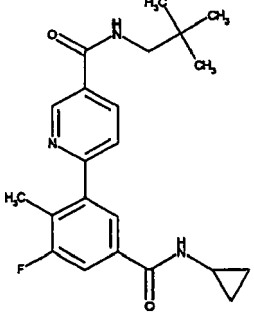
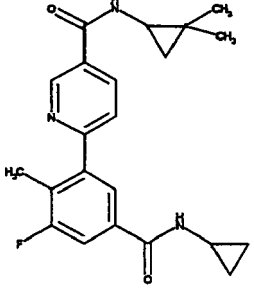
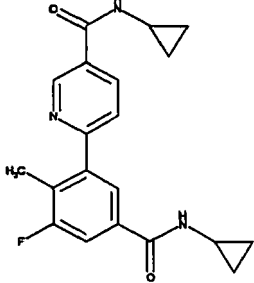
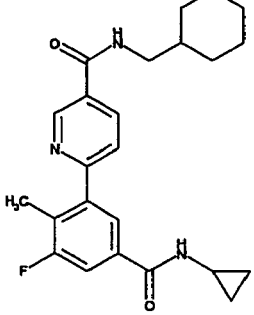
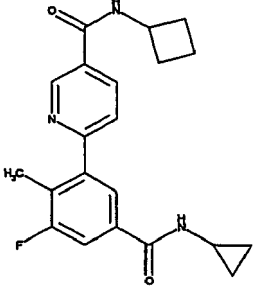
Procedimiento general C

10 Se mezclaron 6-cloronicotinamida (25 mg), N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (intermedio 34, 15 mg), tetraquis(trifenilfosfino)paladio (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,5 ml) en 2-propanol (2 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. El 2-propanol se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). La solución se aplicó a una SPE (Si, 2 g) y se eluyó con acetato de etilo/ciclohexano (1:2) y después acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la fracción de acetato de etilo y el residuo se trituró con éter dando el producto deseado como un sólido blanco.

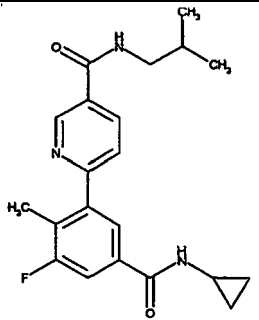
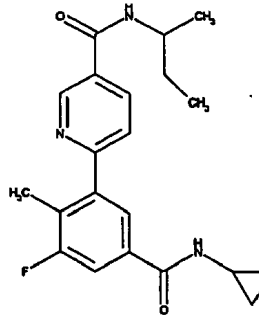
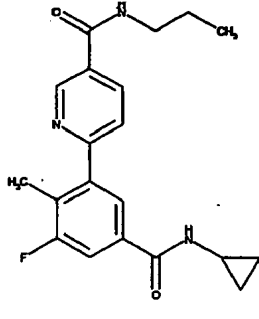
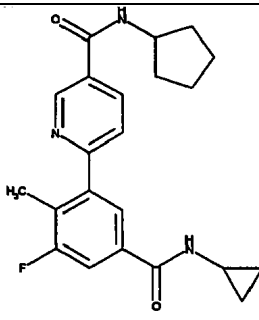
15 Los ejemplos 32 a 44 pueden prepararse también usando ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}borónico (intermedio 36) en lugar del intermedio 34.

Compuesto	Estructura	6-Cloronicotinamida	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 32 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopropilmetil-nicotinamida		6-Cloro-N-ciclopropilmetilnicotinamida (Intermedio 21)	368	2,78
Ejemplo 33 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(3-metilbutil)-nicotinamida		6-Cloro-N-(3-metilbutil)nicotinamida (Intermedio 22)	384	3,10
Ejemplo 34 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclobutilmetil-nicotinamida		6-Cloro-N-ciclobutilmetilnicotinamida (Intermedio 32)	382	3,01
Ejemplo 35 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(1-ciclopropiletil)-nicotinamida		6-Cloro-N-(1-ciclopropiletil)nicotinamida (Intermedio 23)	382	2,95

(continuación)

Compuesto	Estructura	6-Cloronicotinamida	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
<p>Ejemplo 36 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida</p>		<p>6-Cloro-N-(2,2-dimetilpropil)nicotinamida (Intermedio 24)</p>	<p>384</p>	<p>3,01</p>
<p>Ejemplo 37 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(2,2-dimetilciclopropil)-nicotinamida</p>		<p>6-Cloro-N-(2,2-dimetilciclopropil)nicotinamida (Intermedio 25)</p>	<p>382</p>	<p>2,90</p>
<p>Ejemplo 38 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopropil-nicotinamida</p>		<p>6-Cloro-N-ciclopropilnicotinamida (Intermedio 26)</p>	<p>354</p>	<p>2,60</p>
<p>Ejemplo 39 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclohexilmetil-nicotinamida</p>		<p>6-Cloro-N-ciclohexilmetilnicotinamida (Intermedio 27)</p>	<p>410</p>	<p>3,22</p>
<p>Ejemplo 40 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclobutil-nicotinamida</p>		<p>6-Cloro-N-ciclobutilnicotinamida (Intermedio 28)</p>	<p>368</p>	<p>2,79</p>

(continuación)

Compuesto	Estructura	6-Cloronicotinamida	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 41 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(2-metilpropil)-nicotinamida		6-Cloro-N-(2-metilpropil)nicotinamida (Intermedio 29)	370	2,86
Ejemplo 42 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(1-metilpropil)-nicotinamida		6-Cloro-N-(1-metilpropil)nicotinamida (Intermedio 33)	370	2,84
Ejemplo 43 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-propil-nicotinamida		6-Cloro-N-propilnicotinamida (Intermedio 30)	356	2,72
Ejemplo 44 6-(5-Ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-ciclopentil-nicotinamida		6-Cloro-N-ciclopentilnicotinamida (Intermedio 31)	382	2,92

Procedimiento general D

Se trató el intermedio 38 (40 μmol) en DMF (0,5 ml) con HATU (1,12 eq) y DIPEA (3 eq). Cuando se agitó se formó una solución que se añadió a una solución de amina (1,2-2,0 eq) en DMF (0,5 ml). Tras agitar las reacciones se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo (1,0 ml) y se aplicó a una SPE (NH₂, 0,5 g). El producto se eluyó con cloroformo (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y metanol/acetato de etilo (1:9, 1,5 ml). El disolvente se evaporó al vacío a partir de la fracción de producto.

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 45 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)nicotinamida	2-aminometiltiazol	411	2,79
Ejemplo 46 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]nicotinamida	2-(2-aminoetil)tiazol	425	2,78
Ejemplo 47 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-metilbencil)nicotinamida	2-metilbencilamina	418	3,26
Ejemplo 48 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,4,5-trifluorobencil)nicotinamida	2,4,5-trifluorobencilamina	458	3,29
Ejemplo 49 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,5-difluorobencil)nicotinamida	2,5-difluorobencilamina	440	3,21
Ejemplo 50 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	3,4-difluorobencilamina	440	3,24
Ejemplo 51 N-(3-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	3-clorobencilamina	438	3,33
Ejemplo 52 N-(4-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	4-clorobencilamina	438	3,34
Ejemplo 53 N-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	3-cloro-2-fluorobencilamina	456	3,36
Ejemplo 54 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(5-fluoro-2-metilbencil)nicotinamida	5-fluoro-2-metilbencilamina	436	3,30
Ejemplo 55 N-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	2-cloro-3,6-difluorobencilamina	474	3,31
Ejemplo 56 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-metilbutil)nicotinamida	2-pentilamina	384	3,14

(continuación)

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 57 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)nicotinamida	2,3-difluoro-4-metilbencilamina	454	3,36
Ejemplo 58 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,5-trifluorobencil)nicotinamida	2,3,6-trifluorobencilamina	458	3,29
Ejemplo 59 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,3-dimetilbutil)nicotinamida	1,3-dimetilbutilamina	398	3,28
Ejemplo 60 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-fluoro-4-metilbencil)nicotinamida	3-fluoro-4-metilbencilamina	436	3,32
Ejemplo 61 N-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	5-cloro-2-fluorobencilamina	456	3,36
Ejemplo 62 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-feniletil)nicotinamida	2-feniletilamina	418	3,20
Ejemplo 63 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-metoxi-2-metilpropil)nicotinamida	2-metoxi-2-metilpropilamina	400	2,79
Ejemplo 64 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-metoxietil)nicotinamida	2-metoxietilamina	372	2,63
Ejemplo 65 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,3-dimetilbutil)nicotinamida	3,3-dimetilbutilamina	398	3,30
Ejemplo 66 N-(2-terc-butoxietil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	2-t-butoxietilamina	414	2,98
Ejemplo 67 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(terc-pentil)nicotinamida	1,1-dimetilpropilamina	384	3,17

(continuación)

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 68 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]nicotinamida	2-(aminometil)-4-metiltiazol	425	2,88
Ejemplo 69 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetilpentil)nicotinamida	1,1-dimetil-2-hidroxipentilamina	428	3,08
Ejemplo 70 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[2-(trifluorometil)bencil]nicotinamida	2-trifluorometilbencil-amina	472	3,38
Ejemplo 71 N-(2-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	2-clorobencilamina	438	3,30
Ejemplo 72 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{5-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}benzamida	4-metilpiperidina	396	3,09
Ejemplo 73 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-isobutil-N-metilnicotinamida	N-isobutil-N-metilamina	384	3,02
Ejemplo 74 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-fluorobencil)nicotinamida	4-fluorobencilamina	422	3,19
Ejemplo 75 N-ciclopropil-3-{5-[(3,3-dietilazetidín-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	3,3-dietilazetidina	410	3,24
Ejemplo 76 N-ciclopentil-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-metilnicotinamida	N-ciclopropil-N-metilamina	396	3,06
Ejemplo 77 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-etil-N-isopropilnicotinamida	N-etil-N-isopropilamina	384	2,98
Ejemplo 78 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,4-trifluorobencil)nicotinamida	2,3,4-trifluorobencilamina	458	3,30

(continuación)

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 79 N-bencil-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	bencilamina	404	3,14
Ejemplo 80 N-ciclopropil-3-{5-[(2-etilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	2-etilpiperidina	410	3,17
Ejemplo 81 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[3-(trifluorometil)bencil]nicotinamida	3-trifluorometil-bencilamina	472	3,40
Ejemplo 82 N-ciclopropil-3-{5-[(2-etil-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	2-etil-2-metilpiperidina	424	3,30
Ejemplo 83 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilbutil)nicotinamida	1,1-dimetilbutilamina	398	3,30
Ejemplo 84 N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	4-cloro-2-fluorobencilamina	456	3,37
Ejemplo 85 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida	3,3,3-trifluoropropilamina	410	3,00
Ejemplo 86 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[4-(trifluorometil)bencil]nicotinamida	4-trifluorometil-bencilamina	472	3,41
Ejemplo 87 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-metoxifenil)nicotinamida	3-metoxianilina	420	3,26
Ejemplo 88 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-metilfenil)nicotinamida	4-metilaniлина	404	3,34
Ejemplo 89 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-fluorobencil)nicotinamida	3-fluorobencilamina	422	3,20

(continuación)

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 90 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(5-metil-2-furil)metil]nicotinamida	2-aminometil-5-metilfurano	408	3,09
Ejemplo 91 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-metilfenil)nicotinamida	3-metilaniлина	404	3,36
Ejemplo 92 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3-difluorobencil)nicotinamida	2,3-difluorobencilamina	440	3,23
Ejemplo 93 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,4-difluorobencil)nicotinamida	2,4-difluorobencilamina	440	3,23
Ejemplo 94 N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	3-cloro-4-fluorobencilamina	456	3,37
Ejemplo 95 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-metilbencil)nicotinamida	4-metilbencilamina	418	3,27
Ejemplo 96 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,4,5-trifluorobencil)nicotinamida	3,4,5-trifluorobencilamina	458	3,33
Ejemplo 97 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(3-metil-2-tien-2-il)metil]nicotinamida	2-aminometil-3-metil-2-tien-2-il	424	3,21
Ejemplo 98 N-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	3-cloro-2,6-difluorobencilamina	474	3,35
Ejemplo 99 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(2-etilciclopropil)metil]nicotinamida	(2-etilciclopropil)metilamina (Intermedio 39)	396	3,24
Ejemplo 100 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{5-[(2-propilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}benzamida	2-propilpiperidina	424	3,33

(continuación)

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 101 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]nicotinamida	2-(2-aminoetil)-4-metiltiazol	439	2,65
Ejemplo 102 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-fluoro-2-feniletil)nicotinamida	2-fluoro-2-feniletilamina	436	3,07
Ejemplo 103 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[1-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)etil]nicotinamida	2-(2-aminopropil)tiazol	439	2,70
Ejemplo 104 N-ciclopropil-3-{5-[(2,4-dimetilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	2,4-dimetilpiperidina	410	3,07
Ejemplo 105 N-ciclopropil-3-{5-[(2,3-dimetilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	2,3-dimetilpiperidina	410	3,02
Ejemplo 106 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-metilbut-2-enil)nicotinamida	3-metilbut-2-enilamina	382	2,97
Ejemplo 107 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-metil-N-(1-metilciclopentil)nicotinamida	N-metil-N-(1-metilciclopentil)amina	410	3,14
Ejemplo 108 N-(2-ciclopentiletal)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-metilnicotinamida	N-(2-ciclopentiletal)-N-metilamina	424	3,26
Ejemplo 109 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(2E)-1,1-dimetilbut-2-enil]nicotinamida	1,1-dimetilbut-2-enilamina	396	3,06
Ejemplo 110 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{5-[(2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}benzamida	2,2-dimetil-3-metil-pirrolidina	410	3,07
Ejemplo 111 N-ciclopropil-3-{5-[(3-etilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	3-etilpiperidina	410	3,10

(continuación)

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 112 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)nicotinamida	2-metil-3,3,3,-trifluoropropilamina	424	3,00
Ejemplo 113 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etil-1-metilpropil)nicotinamida	1-etil-1-metilpropilamina	398	3,15
Ejemplo 114 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{5-[(2-metilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}benzamida	2-metilpiperidina	396	2,90
Ejemplo 115 N-ciclopropil-3-{5-[(3,3-dimetilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	3,3,-dimetilpiperidina	410	3,04
Ejemplo 116 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{5-[(3-metilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}benzamida	3-metilpiperidina	396	2,95
Ejemplo 117 N-ciclohexil-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-etilnicotinamida	N-ciclohexil-N-etilamina	424	3,18
Ejemplo 118 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-etilnicotinamida	etilamina	342	2,58
Ejemplo 119 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-isopropil-N-metilnicotinamida	N-isopropil-N-metilamina	370	2,72
Ejemplo 120 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-hidroxi-1-metilpentil)nicotinamida	3-hidroxi-1-metilpentilamina	414	2,88
Ejemplo 121 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-fluorobencil)nicotinamida	2-fluorobencilamina	422	3,18
Ejemplo 122 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-metilbencil)nicotinamida	3-metilbencilamina	418	3,27

(continuación)

Compuesto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 123 N-(ciclopentilinetil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida	ciclopentilmetilamina	396	3,23

Abreviaturas

	DCM	Diclorometano
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
5	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBT	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
10	SPE	bond-elut (columna de extracción en fase sólida)

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de p38 puede demostrarse en los siguientes ensayos:

Ensayo de la cinasa p38

15 El sustrato peptídico usado en el ensayo de p38 era biotina-IPTSPITTTYFFFRRR-amida. Se purificaron las proteínas p38 y MEK6 hasta la homogeneidad a partir de sistemas de expresión de *E. coli*. Las proteínas de fusión se marcaron en ***el N-terminal con glutatión-S-transferasa (GST). Se logró la activación máxima incubando 20 µl de una mezcla de reacción de proteína MEK6 30 nM y proteína p38 20 nM en presencia de péptido 1,5 µM y Mg(CH₃CO₂)₂ 10 mM en HEPES 100 mM, pH 7,5, se añadió a 15 µl de una mezcla de ATP 1,5 µM con [g-³³P]ATP 0,08 µCi, con o sin 15 µl de inhibidor en DMSO al 6 %. Los controles eran reacciones en presencia (controles negativos) o ausencia (controles positivos) de EDTA 50 mM. Se dejaron transcurrir las reacciones durante 60 min a temperatura ambiente y se extinguieron con adición de 50 µl de EDTA 250 mM y se mezclaron con 150 µl de perlas SPA de estreptavidina (Amersham) hasta 0,5 mg/reacción. Las placas de fondo en U Dynatech Microfluor se sellaron y se dejó que las perlas se sedimentaran durante toda la noche. Las placas se contaron en un Packard Top Count durante 60 segundos. Se obtuvieron los valores de CI₅₀ ajustando los datos sin procesar hasta I en % = 100*(1-(I-C2)/(C1-C2)), en la que I era CPM de fondo, C1 era el control positivo y C2 era el control negativo.

Procedimiento de polarización de fluorescencia α P38

30 Se preparó αP38 en el laboratorio. El ligando SB477790-R se diluyó en HEPES que contenía MgCl₂, CHAPS, DTT y DMSO. Esto se añadió a pocillos de blanco de una placa Black NUNC de 384 pocillos. Se añadió αP38 a esta mezcla de ligandos después se añadió al resto de los 384 pocillos que contenían controles y compuestos. Las placas se leyeron en un dispositivo de anisotropía por fluorescencia y análisis LJL usado calculando la inhibición del compuesto.

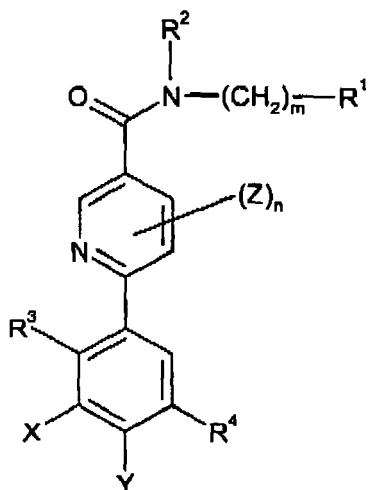
Resultados

Los compuestos descritos en los ejemplos se sometieron a prueba tal como se describió anteriormente y tenían valores CI₅₀ de < 10 µM.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

- 5 R¹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de alcoxilo C₁₋₆, halógeno e hidroxilo, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶ y heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de R⁵ y R⁶,
- 10 R² está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,
o (CH₂)_mR¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con hasta tres grupos alquilo C₁₋₆;
- R³ es cloro o metilo;
- R⁴ es el grupo -NH-CO-R⁷ o -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸;
- 15 R⁵ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, -SO₂NHR⁹, -(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, halógeno, CN, OH, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² y trifluorometilo;
- R⁶ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y -(CH₂)_sNR¹¹R¹²;
- 20 R⁷ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -(CH₂)_rheteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y -(CH₂)_rfenilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴;
- R⁸ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, CONHR⁹, fenilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴;
- 25 R⁹ y R¹⁰ están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco a seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N-R¹⁵, en el que el anillo puede estar sustituido con hasta dos grupos alquilo C₁₋₆;
- 30 R¹¹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,
- R¹² está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco a seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N-R¹⁵;

R¹³ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, halógeno, CN, -(CH₂)_sNR¹¹R¹², trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

R¹⁴ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y -NR¹¹R¹²;

5 R¹⁵ está seleccionado de hidrógeno y metilo;

X e Y están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, metilo y halógeno;

Z es halógeno;

m está seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4, en el que cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y halógeno;

10 n está seleccionado de 0, 1 y 2;

q está seleccionado de 0, 1 y 2;

r está seleccionado de 0 y 1; y

s está seleccionado de 0, 1, 2 y 3, o

15 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R¹ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de R⁵ y R⁶, heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de R⁵ y R⁶.

20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R² es hidrógeno.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R³ es metilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que X es flúor.

25 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R⁷ está seleccionado de alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇, trifluorometilo, -(CH₂)_rheteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y -(CH₂)_rfenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, halógeno, CN, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴ y/o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴.

30 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R⁸ está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₇, CONHR⁹, heteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, halógeno, CN, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴ y/o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 que está seleccionado de

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclopropilmetilnicotinamida;

35 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(1-ciclopropiletil)-nicotinamida;

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2-metilpropil)-nicotinamida; y

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(1-metilpropil)-nicotinamida,

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclobutilmetilnicotinamida;

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclobutil-nicotinamida;

40 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,4,5-trifluorobencil)nicotinamida;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,5-difluorobencil)nicotinamida;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida;

N-(3-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;

- N-(4-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 N-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 N-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)nicotinamida;
 5 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,5-trifluorobencil)nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-fluoro-4-metilbencil)nicotinamida;
 N-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 N-(2-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-fluorobencil)nicotinamida;
 10 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,4-trifluorobencil)nicotinamida;
 N-bencil-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida; 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[3-(trifluorometil)bencil]nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilbutil)nicotinamida;
 N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 15 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[4-(trifluorometil)bencil]nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(5-metil-2-furil)metil]nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3-difluorobencil)nicotinamida;
 N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-metilbencil)nicotinamida;
 20 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(3-metiltien-2-il)metil]nicotinamida;
 N-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etil-1-metilpropil)nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-fluorobencil)nicotinamida;
 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(terc-pentil)nicotinamida; y
 25 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-metilbencil)nicotinamida.
 9. Un compuesto según la reivindicación 1 que es 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
 10. Un compuesto según la reivindicación 1 que es 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida.
 30 11. Uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.