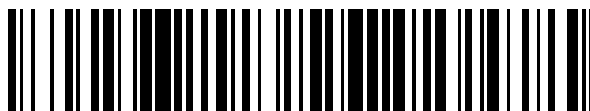


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 165**

51 Int. Cl.:

C07C 217/80

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2010** **E 10765586 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014** **EP 2488497**

54 Título: **Procedimiento para fabricar ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico**

30 Prioridad:

16.10.2009 EP 09382212

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

12.06.2014

73 Titular/es:

ALMIRALL S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

BOIX BERNARDINI, MARÍA CARMEN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 467 165 T3

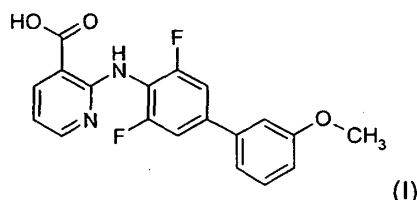
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para fabricar ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

- 5 Este compuesto, que tiene la estructura de fórmula (I), así como un procedimiento para su fabricación, están descritos en la solicitud internacional de patente WO 2008/077639 A1.

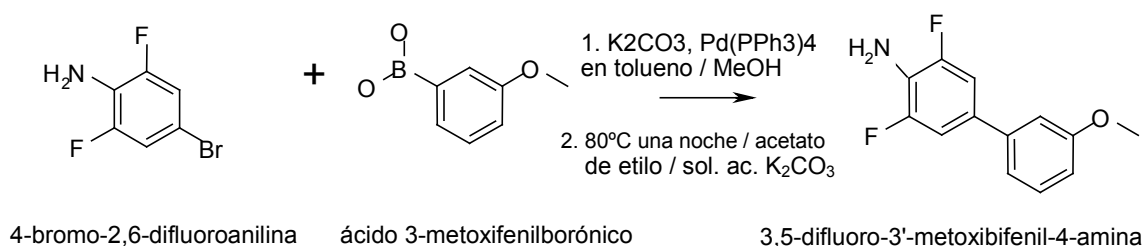


10 Es un hecho generalmente conocido que la cantidad de impurezas presentes en las sustancias farmacéuticas debe reducirse o, si es posible, eliminarse, debido a las limitaciones reglamentarias asociadas a las sustancias farmacéuticas.

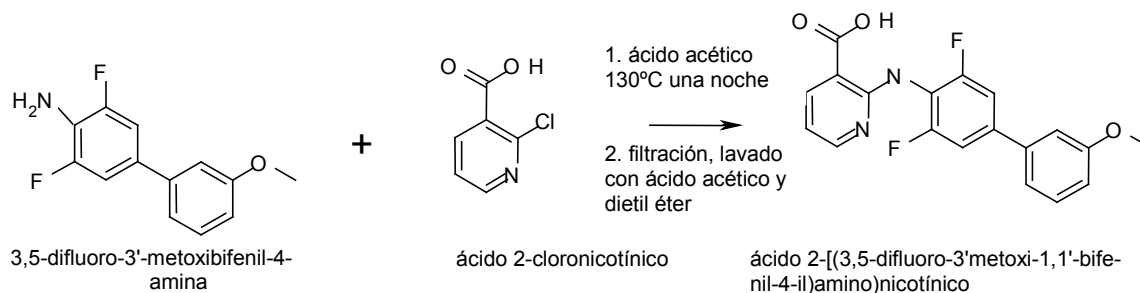
En particular, la Nota Orientativa para el Establecimiento de Límites de Residuos de Catalizadores Metálicos o Reactivos Metálicos en las Sustancias Farmacéuticas, elaborada por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), fija un límite de concentración para los residuos metálicos presentes en las sustancias farmacéuticas, debido al uso de un catalizador metálico o reactivo metálico específico en los procedimientos de síntesis para la fabricación de dichas sustancias farmacéuticas.

Además, la Nota Orientativa sobre los Límites de Impurezas Genotóxicas Elaborada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA fija los límites de concentración de las impurezas genotóxicas en las sustancias farmacéuticas. Algunas de las impurezas que suelen residir en las sustancias farmacéuticas son potencialmente genotóxicas (reactivos, intermedios o subproductos) ya sea porque son conocidas como agentes genotóxicos y/o carcinógenos (p.ej., los agentes alquilantes) o porque son sustancias que presentan una "alerta estructural" asociada con genotoxicidad (Judson P, J Toxicol Sci, 2002, 27(4), 278). WO 2008/077639 A1 describe un procedimiento en dos etapas para la fabricación de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico:

Etapa a)



25 Etapa b)



Los inventores han encontrado ahora inesperadamente, al hacer la elección apropiada de las condiciones de reacción, particularmente al formar y aislar una sal de amino de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina, que el procedimiento descrito en WO 2008/077639 A1 puede ser optimizado para disminuir el contenido de impurezas, que pueden ser residuos metálicos procedentes de los catalizadores a base de metales, subproductos del procedimiento de reacción o intermedios que no han reaccionado, sospechosas de ser genotóxicas, al tiempo que se mantiene o

incrementa rendimiento de la reacción.

Los inventores también han encontrado inesperadamente que, usando un catalizador de Pd/C para la reacción de acoplamiento entre 4-bromo-2,6-difluoroanilina y ácido 3-metoxifenilborónico, el rendimiento total de la reacción puede incrementarse significativamente en comparación con el procedimiento descrito en el documento WO 2008/077639.

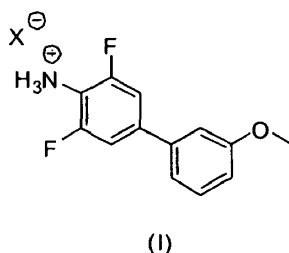
Por lo tanto, un primer aspecto de la invención proporciona un procedimiento para fabricar ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina,
- b) preparar y aislar una sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina, y
- c) además hacer reaccionar la sal de aminio de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en b) para obtener ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento para fabricar ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, que comprende las etapas de:

- i) hacer reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico en presencia de un catalizador de Pd/C para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina, y
- ii) además hacer reaccionar la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa i) para obtener el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde X⁻ es el anión de un ácido mineral o un ácido orgánico.

Típicamente, en la etapa a), la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina se obtiene haciendo reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico. La etapa a) del procedimiento típicamente corresponde a una reacción de acoplamiento de un haloareno con un ácido arilborónico y se puede llevar a cabo en las condiciones de la reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2475) o como se describe en WO 2008/077639 A1. Típicamente dicha reacción es catalizada por catalizadores de paladio tales como el complejo formado por [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II) y diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, dimetilformamida (DMF) o dimetoxietano (DME) y en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio a una temperatura de 70 a 140 °C.

En una realización preferida, la etapa a), es decir, hacer reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina es catalizada por un catalizador heterogéneo de paladio sobre carbono (catalizador de Pd/C). Típicamente en dicho catalizador de Pd/C la razón molar paladio a carbono está en el intervalo de 0,5 a 20%, preferiblemente de 1 a 15%. Típicamente, el catalizador de Pd/C se aplica suspendido en una solución acuosa de carbonato de sodio o carbonato de potasio. El catalizador de Pd/C se carga típicamente en una cantidad que está en el intervalo de 1 a 20 % en peso del sustrato, preferiblemente de 2 a 15 % en peso. Si la etapa a) es catalizada por un catalizador de Pd/C, puede estar presente en el medio de reacción un disolvente polar tal como agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, n-pentanol, alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico), etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol o glicerol. Un disolvente particularmente preferido es el etanol.

Típicamente, la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa a) se aísla y purifica usando técnicas habituales de purificación antes de efectuar la etapa b), es decir, la formación de la sal de aminio (es decir, una sal de amonio no cuaternario). Se describen técnicas habituales de purificación en Purification of Laboratory Chemicals, 3ª edición, 1988, Ed. Pergamon Press, e incluyen la extracción ácido-base en un disolvente y posterior destilación de dicho disolvente.

La sal de aminio de la etapa b) se forma típicamente mezclando un ácido mineral o un ácido orgánico con 3,5-

difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina, preferiblemente mezclando dicho ácido con una solución o suspensión de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina en un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados del grupo que consiste en alcanos C₅-C₈, haloalcanos C₁-C₈, alcoholes, ésteres, éteres, agua y sus mezclas.

5 De acuerdo con la invención, la expresión ácido mineral se refiere a un ácido obtenido por reacción química a partir de minerales inorgánicos. Los ácidos minerales preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y sus mezclas.

10 De acuerdo con la invención, la expresión ácido orgánico se refiere a un compuesto orgánico con propiedades ácidas. Los ácidos orgánicos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido tiocianico, ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, y sus mezclas.

Preferiblemente, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas. Son ácidos particularmente preferidos el ácido clorhídrico, el ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas.

15 En una realización preferida, el ácido (mineral u orgánico) está en forma de solución acuosa. Típicamente, la concentración de dicha solución acuosa está en el intervalo de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso .

20 Los disolventes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, clorometano, diclorometano, tetraclorometano, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, t-butanol, n-pentanol, alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico), etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, monoetil éter de dietilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilenglicol, agua y sus mezclas. Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en n-hexano, diclorometano, etilenglicol, propilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, agua y sus mezclas. Un disolvente particularmente preferido es acetato de isopropilo.

25 En una realización la sal de aminio de la etapa b) se forma mezclando un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas en forma de una solución acuosa del 5 al 50% en peso %, preferiblemente del 10 al 40 % en peso, con 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina.

30 En otra realización, la sal de aminio de la etapa b) se forma mezclando un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas en forma de una solución acuosa del 5 al 50% en peso %, preferiblemente del 10 al 40 % en peso, con una solución o suspensión de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-hexano, diclorometano, etilenglicol, propilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo y sus mezclas.

35 En una realización preferida, la razón de volumen de disolvente de la etapa b) (en L) a masa de 4-bromo-2,6-difluoroanilina de la etapa a) (in Kg) está en el intervalo de 2:1 a 50:1, preferiblemente de 4:1 a 25:1, más preferiblemente de 5:1 a 18:1, incluso más preferiblemente de 6:1 a 9:1. Esta razón representa la óptima entre rendimiento e impurezas. Un mayor contenido de disolvente reduciría el rendimiento de cristalización mientras que un menor contenido de disolvente aumentaría la cantidad de impurezas, en particular el contenido de paladio.

40 Típicamente, la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) se aísla por filtración y se lava con un disolvente apropiado antes de efectuar la etapa c). Preferiblemente dicho disolvente corresponde al disolvente usado en la etapa b).

Típicamente, la etapa c) comprende, o bien c1) hacer reaccionar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa b) con ácido 2-cloronicotínico o c2) hidrolizar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa b) para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina y hacer reaccionar la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina con ácido 2-cloronicotínico.

45 En una realización (etapa c1), la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) se seca por completo o a medias para separar total o parcialmente el disolvente y después se hace reaccionar con ácido 2-cloronicotínico para obtener ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

50 En otra realización (etapa c2), la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) opcionalmente se seca por completo o a medias para separar total o parcialmente el disolvente. Seguidamente, dicha sal de aminio se hidroliza en presencia de agua en condiciones de reacción bien conocidas para dar la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina y finalmente, la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina en forma de amina se hace reaccionar con ácido 2-cloronicotínico para obtener ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

55 De acuerdo con la invención, se prefiere que la etapa c1) o c2) tenga lugar en un disolvente o en una mezcla de disolventes. Típicamente, los disolventes se seleccionan del grupo que consiste en etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, t-butanol, n-pentanol, alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico), etilenglicol,

propilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, monoetil éter de dietilenglicol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxano, 1,3-dioxano y sus mezclas. Preferiblemente los disolventes se seleccionan del grupo que consiste en etanol, etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol y sus mezclas. Un disolvente particularmente preferido es el etanol.

5 En una realización, la etapa c2) se puede llevar a cabo en agua, preferiblemente sin aislar la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina en forma de amina obtenida por reacción de hidrólisis de la sal de aminio.

De acuerdo con la invención, se prefiere en la etapa c1) o c2) añadir un ácido mineral o un ácido orgánico a la mezcla de reacción.

Sin embargo, cuando la etapa c2) tiene lugar en agua, opcionalmente se puede añadir un ácido mineral o un ácido orgánico a la mezcla de reacción.

10 Los ácidos minerales preferidos que se usan en las etapas c1) o c2) se seleccionan del grupo que consiste en ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y sus mezclas.

Los ácidos orgánicos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido tiocianico, ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, y sus mezclas.

15 Preferiblemente, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas. Son ácidos particularmente preferidos el ácido clorhídrico, el ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas.

20 En una realización preferida, el ácido (mineral u orgánico) está en forma de solución acuosa. Típicamente, la concentración de dicha solución acuosa está en el intervalo de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 7 a 40% en peso más preferiblemente de 8 a 20% en peso.

En una realización preferida, la relación volumétrica de disolvente a ácido está en el intervalo de 1:5 a 1:15, preferiblemente de 1:2 a 1:10, más preferiblemente de 1:1 a 1:5.

25 Típicamente, el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico obtenido en la etapa c1) o c2) se purifica además usando técnicas clásicas de purificación tales como destilación del disolvente, filtración, extracción y/o lixiviación.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina,

30 b) formar y aislar una sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa a), y

c1) hacer reaccionar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) con ácido 2-cloronicotínico, o

c2) hidrolizar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina y hacer reaccionar la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina así obtenida con ácido 2-cloronicotínico.

35 En una realización preferida, el procedimiento para la fabricación de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina,

40 b) formar y aislar una sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa a) mezclando un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas con una solución o suspensión de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-hexano, diclorometano, etilenglicol, propilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo y sus mezclas,

45 c1) hacer reaccionar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) con ácido 2-cloronicotínico.

De acuerdo con la invención, se prefiere en la etapa c1) añadir un ácido mineral o un ácido orgánico a la mezcla de reacción.

50 Los ácidos minerales preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y sus mezclas.

Los ácidos orgánicos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido tiocianico, ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, y sus mezclas.

- 5 Preferiblemente, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas. Son ácidos particularmente preferidos el ácido clorhídrico, el ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas.

- 10 En una realización preferida, el ácido (mineral u orgánico) está en forma de solución acuosa. Típicamente, la concentración de dicha solución acuosa está en el intervalo de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 7 a 40% en peso más preferiblemente de 8 a 20% en peso.

De acuerdo con la invención, se prefiere que la etapa c1) tenga lugar en un disolvente o en una mezcla de disolventes.

- 15 Los disolventes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, clorometano, diclorometano, tetraclorometano, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, t-butanol, n-pentanol, alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico), etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, monoetil éter de dietilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilenglicol y sus mezclas. Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en n-hexano, diclorometano, etilenglicol, propilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, agua y sus mezclas. Un disolvente particularmente preferido es acetato de isopropilo.

- 20 En otra realización preferida, el procedimiento para la fabricación de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico comprende las etapas de:

a1) hacer reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina,

a2) purificar 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina,

- 25 b) formar y aislar una sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa a2) mezclando un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas con una solución o suspensión de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-hexano, diclorometano, etilenglicol, propilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo y sus mezclas,

- 30 c1) hacer reaccionar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) con ácido 2-cloronicotínico para obtener ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico en un disolvente o una mezcla de disolventes y añadir un ácido mineral o ácido orgánico a la mezcla de reacción,

d) purificar el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

- 35 Típicamente, la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina (etapa a2) y el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (etapa d) se purifican usando técnicas habituales de purificación tales como extracción ácido-base en un disolvente adecuado. Adicionalmente, si es necesario se puede llevar a cabo la destilación de dicho disolvente.

El término destilación se refiere al método de separar mezclas en base a las diferencias en sus volatilidades en una mezcla líquida en ebullición. Típicamente, la destilación se usa para eliminar el disolvente.

- 40 La expresión extracción ácido-base se refiere a un procedimiento que usa extracciones líquido-líquido secuenciales para purificar ácidos y bases de las mezclas en base a sus propiedades químicas. Habitualmente, la mezcla se disuelve en un disolvente adecuado y se vierte en un embudo de separación. Se añade una solución acuosa del ácido o la base y se ajusta el pH de la fase acuosa para llevar el compuesto de interés a su forma requerida. Después de sacudir y dejar que se separen las fases, se recoge la fase que contiene el compuesto de interés.
- 45 Después se repite el procedimiento con esta fase en el intervalo opuesto de pH. El orden de las etapas no es importante y el procedimiento puede repetirse para incrementar la separación.

- Típicamente, se usan carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o sus mezclas para ajustar el pH a condiciones alcalinas. De acuerdo con la invención, las bases preferidas son carbonato de sodio, hidróxido de sodio, amoníaco o sus mezclas. Se prefiere usar la base (o la mezcla de bases) en forma de soluciones acuosas. Típicamente, la concentración de dicha solución acuosa está en el intervalo de 2 a 50% en peso, preferiblemente de 3 a 40% en peso, más preferiblemente de 3 a 30% en peso.
- 50

Típicamente, se usan ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o sus mezclas para ajustar el pH a condiciones ácidas. De acuerdo con la invención, los ácidos preferidos son ácido clorhídrico,

ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o sus mezclas. Se prefiere usar el ácido (o la mezcla de ácidos) en forma de soluciones acuosas. Típicamente, la concentración de dicha solución acuosa está en el intervalo de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso.

5 Típicamente, los disolventes adecuados para usarlos en la extracción ácido-base son disolventes no-miscibles en agua tales como pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, n-octano, clorometano, diclorometano, tetraclorometano, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilenglicol y disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, etilbenceno, clorobenceno, p-xileno, m-xileno, o-xileno, estireno, isopropilbenceno, n-propilbenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, terc-butilbenceno, s-butilbenceno, isobutilbenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, n-butilbenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-
10 diisopropilbenceno, 1,4-diisopropilbenceno, 2-nitrotolueno, 3-nitrotolueno, 4-nitrotolueno y sus mezclas. Los disolventes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en n-hexano, ciclohexano, diclorometano, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, tolueno, 2-nitrotolueno, 3-nitrotolueno, 4-nitrotolueno y sus mezclas.

En una realización preferida, la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina (etapa a2) se purifica por extracción ácido-base usando concentraciones de 2 a 50% en peso, preferiblemente de 3 a 40% en peso, más preferiblemente de 3 a 30%
15 en peso de soluciones acuosas de bases seleccionadas de carbonato de sodio, hidróxido de sodio, amoníaco y sus mezclas en un disolvente seleccionado de n-hexano, ciclohexano, diclorometano, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo y sus mezclas, seguida de la destilación del disolvente.

En una realización preferida, el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (etapa d) se purifica por una extracción ácido-base usando una concentración de 2 a 50% en peso, preferiblemente de 3 a 40% en peso, más preferiblemente de 3 a 30% en peso de soluciones acuosas de bases seleccionadas de carbonato de sodio, hidróxido de sodio, amoníaco y sus mezclas en un disolvente seleccionado de n-hexano, ciclohexano, p-xileno, m-xileno, o-xileno, tolueno, 2-nitrotolueno, 3-nitrotolueno, 4-nitrotolueno y sus mezclas; seguida de precipitación usando una concentración de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso de soluciones acuosas de ácidos seleccionados de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y sus mezclas.
20

En otra realización preferida, el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico se purifica además por lixiviación subsiguiente (etapa e) en un disolvente o una mezcla de disolventes que tienen un punto de ebullición entre 30 y 210 °C.
25

El termino lixiviación se refiere al procedimiento para separar sustancias solubles de sustancias insolubles mediante disolución de las primeras en agua o algún otro disolvente.

30 En una realización preferida, en la etapa de lixiviación (e) el disolvente o la mezcla de disolventes con punto de ebullición entre 30 y 210 °C se seleccionan del grupo que consiste en cetonas, éteres incluyendo los éteres cíclicos, alcanos C₅-C₈ incluyendo los cicloalcanos C₅-C₈, y alcoholes.

A continuación se dan algunos ejemplos de disolventes que se pueden usar para llevar a cabo la lixiviación: acetona, metil etil cetona (MEK), metil isobutil cetona (MIK), fenil etil cetona, ciclopentanona, dioxano, tetrahidrofurano, etiltetrahidrofurano, etiltetrahidrofurano, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclopentano, ciclohexano, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, terc-butanol y alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico). Los disolventes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en acetona, n-hexano o etanol. Un disolvente particularmente preferido es la acetona.
35

La etapa (i) del procedimiento de la invención es catalizada por un catalizador heterogéneo de paladio sobre carbono (catalizador de Pd/C). Típicamente en dicho catalizador de Pd/C la razón molar paladio a carbono está en el intervalo de 0,5 a 20%, preferiblemente de 1 a 15%. Típicamente, el catalizador de Pd/C se aplica suspendido en una solución acuosa de carbonato de sodio o carbonato de potasio. El catalizador de Pd/C se carga típicamente en una cantidad que está en el intervalo de 1 a 20 % en peso del sustrato, preferiblemente de 2 a 15 % en peso. En el medio de reacción, típicamente está presente un disolvente polar tales como agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, n-pentanol, alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico), etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol o glicerol. Un disolvente particularmente preferido es el etanol.
40
45

La etapa (ii) del procedimiento de la invención típicamente comprende las etapas b) y c) que se han definido más arriba. Así, la etapa (ii) del procedimiento de la invención típicamente comprende las etapas de:

- b) formar y aislar una sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina proporcionada en la etapa a), y
- 50 c) además hacer reaccionar la sal de aminio de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en b) para obtener ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

Las realizaciones preferidas de las etapas b) y c) se han definido más arriba.

En el compuesto de la presente invención, X- es típicamente el anión de un ácido mineral o ácido orgánico descrito más arriba. X- es preferiblemente Cl⁻.

Los siguientes ejemplos muestran métodos ilustrativos para preparar compuestos de acuerdo con la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 1) Preparación de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina (etapa a)

En un reactor en atmósfera de nitrógeno se cargaron 10 kg de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (48,08 mol) y 67 L de tolueno, y se agitó a 20°C hasta que la disolución fue completa. Se cargaron 1,67 kg de Pd(PPh₃)₄ (1,44 mol) y se agitó durante 10 min. Después se cargaron 48 L de una solución acuosa al 20% de Na₂CO₃, seguido de la adición de una solución de ácido 3-metoxiborónico (8,77 kg, 57,7 mol) en metanol (32 L) a lo largo de 20 minutos. La mezcla se calentó a 72 °C durante 4 horas y después se enfrió a 20 °C.

10 2) Purificación de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

2.1. Una solución de 123 L de una solución acuosa al 10% de Na₂CO₃, 1,5 L de una solución acuosa al 25% en peso de amoníaco y 2,0 kg de una resina de filtración (Dicalite) se cargaron en el reactor y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se hizo recircular a través del filtro hasta la clarificación de los líquidos (35 min) y se cargó en un reactor. Se añadieron 60 L de acetato de isopropilo y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se dejó que se separaran las fases (A1+O1). La fase acuosa (A1) se transfirió a un reactor diferente y se cargaron 60 L de acetato de isopropilo. Se agitó la mezcla y se dejó que se separaran las fases (A2 + O2). Ambas fases orgánicas (O1+O2) se cargaron en un reactor y se añadieron 108 L de una solución al 10% en peso de Na₂CO₃. Se agitó la mezcla y se dejó que se separaran las fases (A3+O3). La fase orgánica (O3) se agitó con 3108 L de una solución acuosa al 10% en peso de Na₂CO₃ y se dejó que se separaran las fases (A4+O4). La fase orgánica (O4) se agitó con 100 L de agua desmineralizada y se dejó que se separaran las fases (A5+O5). La fase orgánica (O5) se filtró sobre una resina de filtración (Dicalite) en un filtro y se cargó en un reactor.

2.2. Destilación: La fase orgánica (O5) se destiló durante 2 horas a presión reducida (aprox. 750 mm Hg) manteniendo la mezcla destilada a una temperatura por debajo de 65 °C.

25 3) Preparación de la sal de aminio (etapa b)

El residuo de destilación se disolvió en 100 L de acetato de isopropilo, la mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadieron gota a gota 4,2 L de una solución acuosa al 35% en peso de HCl hasta que el pH fue menor que 2. La sal de aminio precipitó como un sólido blanco en el seno de la solución de color marrón oscuro. La suspensión se agitó durante 2 horas a 0-5 °C, se filtró y la torta se lavó dos veces con 50 L de acetato de isopropilo previamente enfriado. La torta se secó con succión a presión reducida. Se aisló el cloruro de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-aminio como un sólido beige. El peso de la torta húmeda fue 13,83 kg, equivalente a 10,25 kg de producto seco (37,73 mol) lo que corresponde a un rendimiento de 78,5 %.

35 4) Preparación de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (etapa c1)

El cloruro de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-aminio en forma de torta húmeda (equivalente a 10,25 kg de producto seco, 37,73 mol) y 30 L de etanol 96% se cargaron en un reactor y se agitaron enérgicamente (150 rpm) a 20°C. Después, se cargaron los siguientes materiales: 100 L de una solución acuosa al 10% en peso de HCl, 3,5 kg de ácido p-toluenosulfónico (18,4 mol) y 11,6 kg de ácido 2-cloronicotínico (73,6 mol). La suspensión se calentó a reflujo (90-95 °C) bajo agitación enérgica. Después de 8 horas de reacción, se cargaron 2,9 kg de ácido 2-cloronicotínico (18,4 mol) y la mezcla se agitó durante 8 horas más.

La reacción se destiló hasta que se alcanzó una temperatura de destilación de 100 °C, lo que garantizaba que se había separado todo el etanol. Una vez completada la destilación del etanol, se añadieron 150 L de agua desmineralizada, la mezcla se calentó a 95 °C y la suspensión caliente se filtró a 95 °C en un filtro cerrado. La torta se lavó dos veces con agua caliente (2 x 100 L).

40 5) Purificación del ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico

5.1. Una mezcla de 80 L de una solución acuosa al 4% en peso de NaOH y 50 L de tolueno previamente enfriada a 15°C se hizo recircular a través del filtro hasta que la disolución de la torta fue completa y se cargó en un reactor. Se dejó que las capas se separaran (A1+O1). La fase acuosa (A1) se agitó con 50 L de tolueno y se dejó que las capas se separaran (A2+O2), y la fase acuosa (A2) se filtró a través de una resina de filtración (Dicalite) y se cargó en un reactor. El filtro se lavó con 10 L de una solución acuosa al 4% en peso de NaOH, y 15 L de agua desmineralizada, y ambos filtrados se cargaron en el reactor que contenía la fase acuosa A2.

La fase acuosa A2 se enfrió a 0-5°C y se añadió HCl en forma de una solución acuosa al 35% en peso manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 15 °C hasta que el pH de la mezcla fue 1. La suspensión se agitó durante 1 hora, se filtró y la torta se lavó tres veces con agua desmineralizada previamente enfriada (3 x 100 L).

5.2. El sólido se suspendió en 80 L de acetona, se mantuvo a reflujo durante 30 min y la mezcla se dejó enfriar a 0-5 °C. Después de 1 hora, la suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con acetona previamente enfriada (2 x 10 L).

La torta se secó a 60 °C a presión reducida hasta peso constante y se molió a 1600 rpm usando un tamiz de 0,8 mm.

5 Se aisló el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico en forma de un sólido blanco en una cantidad de 8,9 kg (24,98 mol) que corresponde a un rendimiento de 66,2%.

Ejemplo 2

1) Preparación de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina (etapa a) usando un catalizador de Pd/C

10 Se disolvieron 100 g de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (0,481 mol) en 750 mL de etanol del 96 % en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 20°C durante 15 minutos. Después, se añadieron 38,85 g (18 mmol, 3,75% molar) de Pd/C al 50% en peso de humedad, seguido de la adición de 1,25 L de una solución acuosa al 20% en peso de Na₂CO₃ manteniendo la mezcla de reacción por debajo de 30°C. Finalmente, se añadieron 87,67 g (0,577 mmol, 1,2 eq) de ácido 3-metoxiborónico y la reacción se calentó a 60°C durante 8 horas y después se enfrió a 20 °C.

2) Purificación de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina

15 2.1. Se añadieron 600 mL de acetato de isopropilo y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se dejó que se separaran las fases (A1+O1). La fase acuosa (A1) se agitó con 600 mL de acetato de isopropilo durante 10 minutos y se dejó que se separaran las fases (A2 + O2). Ambas fases orgánicas (O1+O2) se agitaron con 600 mL de agua desmineralizada y se dejó que se separaran las fases (A3+O3). La fase orgánica (O3) se filtró a través de una resina de filtración (Dicalite) en un filtro.

20 2.2. Destilación: La fase orgánica (O3) se destiló a presión reducida (aprox. 750 mm Hg) manteniendo la mezcla destilada a una temperatura por debajo de 65 °C para dar un residuo oleoso de color oscuro.

3) Preparación de la sal de aminio (etapa b)

25 El residuo de la destilación se disolvió en 800 L de acetato de isopropilo (8 vol/peso), la mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadieron 50 mL de una solución acuosa al 35% en peso. de HCl hasta que el pH fue menor que 2. La sal de aminio precipitó como un sólido blanco en el seno de la solución de color marrón oscuro. La suspensión se agitó durante 2 horas a 0-5 °C, se filtró y la torta se lavó dos veces con 50 mL de acetato de isopropilo previamente enfriado. La torta se secó con succión a presión reducida y se secó a 60 °C a presión reducida (aprox. 750 mm Hg) hasta peso constante. Se aislaron un total de 117 g (0,431 mmol, 89 % de rendimiento)) de cloruro de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-aminio como un sólido beige.

4) Preparación de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (etapa c1)

30 Se siguió el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

35 5) Purificación de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico La torta se suspendió en acetona. El sólido se suspendió en 650 mL de acetona, se mantuvo a reflujo durante 30 min y la mezcla se dejó enfriar a 0-5 °C. Después de 1 hora, la suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con acetona previamente enfriada (2 x 65 mL). Se aisló el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico como un sólido blanco en una cantidad de 129 g (0,362 mol, 84% de rendimiento), lo que corresponde a un rendimiento global de 75%.

Ejemplo comparativo 1

Se obtuvieron 33,44 g de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, lo que corresponde a un rendimiento de 53,4%, y se purificó siguiendo el procedimiento descrito en WO 2008/077639 A1.

40 El contenido de impurezas totales y el contenido de paladio en el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico obtenido en los Ejemplos 1 y 2 (de acuerdo con la invención) y en el Ejemplo comparativo 1 (C1) se indican en la Tabla 1. Dichas impurezas se determinaron por cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) y/o electroforesis por capilaridad (CE). Además, también se indica el rendimiento de la reacción.

Tabla 1 – Contenido de impurezas y rendimiento de las reacciones de los diferentes procedimientos

Ejemplo	Contenido de paladio (ppm)	Contenido de impurezas totales (excluyendo Pd) ¹ (%)	Rendimiento global de las reacciones (%)
1	< 2	0.10	66,2
2	< 10	0,20	75,0

Ejemplo	Contenido de paladio (ppm)	Contenido de impurezas totales (excluyendo Pd) ¹ (%)	Rendimiento global de las reacciones (%)
C1	100	0,46	53,4
¹ % en peso con respecto al peso total de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico			

5 A partir de los resultados experimentales se puede llegar a la conclusión de que el procedimiento según la invención permite una reducción en el contenido de impurezas en el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, mientras que el rendimiento de las reacciones aumenta. Esta reducción de impurezas es particularmente evidente en el caso del contenido de Pd.

Además, cuando la etapa de acoplamiento entre la 4-bromo-2,6-difluoroanilina y el ácido 3-metoxifenilborónico para obtener la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina es catalizada por un catalizador de Pd/C el rendimiento de la reacción aumenta aún más.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para fabricar ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, que comprende las etapas de:

a) proporcionar 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina,

5 b) preparar y aislar una sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina, y

c) además hacer reaccionar la sal de aminio de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en b) para obtener ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde en la etapa a) la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina se obtiene haciendo reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde la etapa c) comprende la etapa de c1) hacer reaccionar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa b) con ácido 2-cloronicotínico o c2) hidrolizar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa b) para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina y hacer reaccionar la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina así obtenida con ácido 2-cloronicotínico.

15 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de aminio en la etapa b) se forma mezclando un ácido mineral o un ácido orgánico con una solución o suspensión de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcanos C₅-C₈, haloalcanos C₁-C₈, alcoholes, ésteres y éteres, agua y sus mezclas.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en donde:

20 - el ácido mineral se selecciona del grupo que consiste en ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y sus mezclas; y/o

- el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido tiocianico, ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, y sus mezclas; y/o

25 - el disolvente se selecciona del grupo que consiste en pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, clorometano, diclorometano, tetraclorometano, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, t-butanol, n-pentanol, alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico), etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, monoetil éter de dietilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilenglicol, agua y sus mezclas, preferiblemente n-hexano, diclorometano, etilenglicol, propilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, agua y sus mezclas.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la razón de volumen de disolvente en la etapa b) a masa de 4-bromo-2,6-difluoroanilina de la etapa a) está en el intervalo de 2:1 a 50:1, preferiblemente de 5:1 a 25:1.

35 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde la etapa c1) o c2) tiene lugar en un disolvente o en una mezcla de disolventes.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, t-butanol, n-pentanol, alcohol terc-pentílico (alcohol terc-amílico), etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, monoetil éter de dietilenglicol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxano, 1,3-dioxano y sus mezclas.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en donde en la etapa c1) o c2) se añade un ácido mineral como se ha definido en la reivindicación 4 o 5 o un ácido orgánico como se ha definido en la reivindicación 4 o 5 a la mezcla de reacción.

45 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en donde el ácido se añade en forma de una solución acuosa; y/o en donde la relación volumétrica de disolvente a ácido está en el intervalo de 1:5 a 1:15, preferiblemente de 1:2 a 1:10.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina,

b) formar y aislar una sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa a) mezclando un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y sus mezclas con una solución o suspensión de 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-hexano, diclorometano, etilenglicol, propilenglicol, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo y sus mezclas, y

c1) hacer reaccionar la sal de aminio de la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina de la etapa b) con ácido 2-cloronicotínico.

12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde la etapa a) es catalizada por un catalizador de Pd/C.

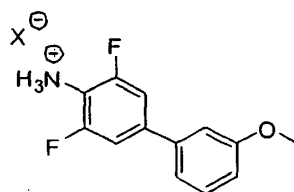
13. Un procedimiento para fabricar ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar 4-bromo-2,6-difluoroanilina con ácido 3-metoxifenilborónico en presencia de un catalizador de Pd/C para obtener 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina, y

ii) además hacer reaccionar la 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina obtenida en la etapa i) para obtener el ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en donde la etapa ii) comprende las etapas b) y c) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 12.

15. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde X⁻ es el anión de un ácido mineral o un ácido orgánico.