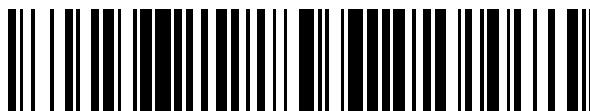


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 975**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14	(2006.01)	A61K 31/167	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	A61K 31/4965	(2006.01)
C07D 213/56	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
C07D 241/24	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 307/79	(2006.01)		
C07D 317/58	(2006.01)		
C07D 319/18	(2006.01)		
C07C 233/66	(2006.01)		
C07C 235/84	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2011 PCT/IB2011/000959**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11138665**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11738472 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2566847**

54 Título: **Compuestos inmunomoduladores y antiinflamatorios novedosos**

30 Prioridad:

06.05.2010 IN 1265CH2010

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

22.04.2019

73 Titular/es:

**INCOZEN THERAPEUTICS PVT. LTD. (50.0%)
"Spectrum" Discovery Zone SP Biotech Park,
Phase I Shameerpet
Hyderabad 500 078, IN y
RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MUTHUPPALANIAPPAN, MEYYAPPAN;
BHAVAR, PRASHNANT, KASHINATH;
VISWANADHA, SRIKANT;
VAKKALANKA, SWAROOP, KUMAR, V.S. y
MERIKAPUDI, GAYATRI, SWAROOP**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 709 975 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

Compuestos inmunomoduladores y antiinflamatorios novedosos

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional India N.º 1265/CHE/2010 con fecha del 6 de mayo de 2010.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 10 La presente invención proporciona inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, métodos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y compuestos para su uso en métodos de tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos en los que se sabe que la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa muestra un efecto beneficioso.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En el pasado reciente, se ha dedicado una gran investigación al descubrimiento y comprensión de la estructura y funciones de las enzimas y biomoléculas asociadas con diversas enfermedades. Una de estas clases importantes de enzimas que ha sido objeto de una extensa investigación es la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

20

La DHODH es una enzima que cataliza la cuarta etapa en la biosíntesis *de novo* de pirimidina. Convierte dihidroorotato (DHO) en orotato (ORO). La DHODH humana es una flavoproteína con restos de mononucleótidos de flavina (FMN). En las bacterias (gen *pyrD*), se encuentra en el lado interno de la membrana citosólica. En algunas levaduras, tal como en *Saccharomyces cerevisiae* (gen *URA1*), es una proteína citosólica, mientras que en otras eucariotas se encuentra en las mitocondrias (véase Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89 (19), 8966-8970).

25

La DHODH se ha clasificado como una familia de proteínas de clase I o clase II sobre la base del cofactor. La DHODH humana pertenece a la clase de familia 2 que utiliza la flavina como un cofactor redox, a diferencia de la proteína de clase 1 de la familia bacteriana que usa fumarato o NAD⁺ en su lugar. En la célula, la proteína de los mamíferos está anclada en la válvula mitocondrial interna. Allí, la DHODH cataliza la conversión de DHO en ORO, lo que representa la etapa limitante de la velocidad en la biosíntesis *de novo* de pirimidina (véase McLean et al., Biochemistry 2001, 40, 2194-2200). Los estudios cinéticos indican un mecanismo de ping-pong secuencial para la conversión de DHO en ORO (véase Knecht et al., Chem. Biol. Interact. 2000, 124, 61-76). La primera semirreacción comprende la reducción de DHO en ORO. Los electrones se transfieren al FMN que se oxida en el mononucleótido dihidroflavina (FMNH₂). Después de la disociación de ORO de la enzima, FMNH₂ se regenera por una molécula de ubiquinona, que se recluta de la membrana mitocondrial interna. Los estudios cinéticos y estructurales revelaron dos sitios de unión distintos para DHO/ORO y ubiquinona, respectivamente.

30

35

El DHODH humano está compuesto por dos dominios, un dominio C-terminal grande (Met78-Arg396) y un dominio N-terminal más pequeño (Met30-Leu68), conectado por un bucle extendido. El dominio C-terminal grande se puede describir mejor como un pliegue de barril α/β con un barril central de ocho cadenas β paralelas rodeadas por ocho hélices α . El sitio redox, formado por el bolsillo de unión al sustrato y el sitio que se une al cofactor FMN, se encuentra en este gran dominio C-terminal. El pequeño dominio N-terminal, por otro lado, consiste en dos hélices α (etiquetadas α_1 y α_2), ambas conectadas por un bucle corto. Este pequeño dominio N-terminal alberga el sitio de unión para el cofactor ubiquinona. Las hélices α_1 y α_2 abarcan una ranura de aproximadamente 10 x 20 Å² en el llamado parche hidrófobo, estando el bucle corto α_1 - α_2 en el extremo estrecho de esa ranura. La ranura forma la entrada a un túnel que termina en la cavidad de FMN cerca del bucle α_1 - α_2 . Este túnel se estrecha hacia el sitio redox proximal y termina con varias cadenas laterales cargadas o polares (Gln47, Tyr356, Thr360 y Arg136). Las pistas estructurales, como se ha analizado anteriormente, junto con estudios cinéticos, sugieren que la ubiquinona, que puede difundirse fácilmente en la membrana interna mitocondrial, utiliza este túnel para acercarse al cofactor de FMN para la reacción redox (véase Baumgartner et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 1239-1247).

45

50

Un estudio divulgado en The Journal of Biological Chemistry 2005, 280(23), 21847-21853; demuestra formalmente la posibilidad de identificar inhibidores potentes de DHODH de *P. falciparum* que no inhiben la enzima humana. La comparación de las estructuras cristalinas de DHODH humana con la secuencia de aminoácidos de DHODH de la malaria sugiere además que hay oportunidades para la unión de inhibidores específicos de la especie.

55

En el cuerpo, la DHODH cataliza la síntesis de pirimidinas, que son necesarias para el crecimiento celular. Una inhibición de DHODH inhibe el crecimiento de células de proliferación rápida (patológicamente), mientras que las

células que crecen a una velocidad normal pueden obtener sus bases de pirimidina requeridas del ciclo metabólico normal. Los tipos más importantes de células para la respuesta inmunitaria, los linfocitos, utilizan exclusivamente la síntesis de pirimidinas para su crecimiento y reaccionan de manera especialmente sensible a la inhibición de DHODH.

5

La inhibición de DHODH da como resultado niveles celulares reducidos de monofosfato de uridina ribonucleótido (rUMP), deteniendo de este modo las células de proliferación en la fase G1 del ciclo celular. La inhibición de la síntesis de nucleótidos de pirimidina *de novo* es de gran interés en vista de las observaciones de que los linfocitos parecen no ser capaces de experimentar una expansión clonal cuando esta ruta está bloqueada. Las sustancias que

10

inhiben el crecimiento de los linfocitos son medicamentos importantes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Durante la proliferación homeostática, la ruta de recuperación que es independiente de DHODH parece suficiente para el suministro celular con bases de pirimidina. Solamente las células con una alta regeneración y particularmente

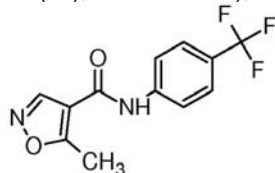
15

los linfocitos T y B necesitan la ruta *de novo* para proliferar. En estas células, la inhibición de DHODH detiene la progresión del ciclo celular, lo que suprime la síntesis de ADN y, en consecuencia, la proliferación celular (véase Breedveld et al., Ann Rheum Dis 2000). Por lo tanto, los inhibidores de DHODH muestran efectos inmunosupresores y antiproliferativos beneficiosos en

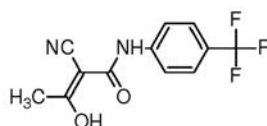
20

enfermedades humanas caracterizadas por una proliferación celular anormal e incontrolable que causa inflamación crónica y destrucción de tejidos. La enzima humana dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) representa una diana bien caracterizada para los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) de pequeño peso molecular.

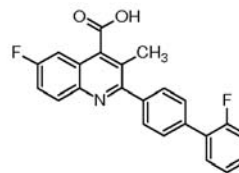
25



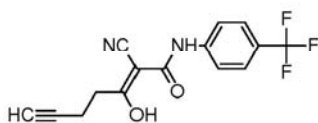
Leflunomida



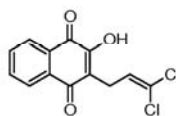
Teriflunomida



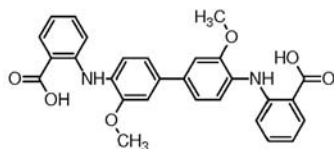
Brequinar



Dicloroalil lawsona



Maritimus



Redoxal

30 Leflunomida, teriflunomida y brequinar se han estudiado significativamente.

En general, los inhibidores de DHODH muestran actividades inmunosupresoras y antiproliferativas beneficiosas, más pronunciadas en los linfocitos T (véase Fairbanks et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 29682-29689). Brequinar y leflunomida son dos ejemplos de inhibidores de peso molecular pequeño de DHODH que se encontraban en

35

desarrollo clínico. Este último se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a metotrexato (véase Rozman J. Rheumatol Suppl. 1998, 53, 27-31; Pally et al., Toxicology 1998, 127, 207-222). La aplicación clínica de ambas moléculas tiene diversos efectos secundarios. Sobre la base de una muy buena eficacia en modelos

animales, el brequinar se desarrolló originalmente para el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos, pero se cambió al cáncer como una indicación secundaria. El compuesto falló en la clínica debido a su estrecha ventana terapéutica. La administración oral de brequinar y algunos de sus análogos dio como resultado efectos tóxicos, incluyendo leucocitopenia y trombocitopenia, cuando se administró en combinación con ciclosporina. La aplicación de leflunomida podría ser deficiente por su larga semivida de aproximadamente 2 semanas, lo que representa un serio obstáculo en pacientes que han desarrollado efectos secundarios (véase Fox et al. *J. Rheumatol. Suppl.* 1998, 53, 20-26; Alldred et al., *Expert Opin. Pharmacother.* 2001, 2, 125-137).

Además de abolir la proliferación de linfocitos, los inhibidores de DHODH (por ejemplo, teriflunomida, maritimus (FK778) y brequinar) tienen una acción antiinflamatoria por la inhibición de la producción de citocinas y la señalización del factor nuclear (NF)- κ B, la migración de monocitos y el aumento de la producción del factor de crecimiento transformante beta-1 e inducen un cambio de la diferenciación de linfocitos T auxiliares de tipo 1 (TM) a tipo 2 (Th2) (Manna et al., *J. Immunol* 2000; Dimitrova et al., *J. Immunol* 2002). Además, la diferenciación de osteoclastos mediada por el activador del receptor para el ligando del factor nuclear K (RANKL) disminuyó por la inhibición de DHODH (Urushibara et al., *Arthritis Rheum* 2004). En experimentos de cocristalización con dos inhibidores de DHODH que alcanzaron ensayos clínicos, se encontró que ambos, brequinar (Dexter et al., *Cancer Res.* 1985) y teriflunomida (A77-1726), se unían en un sitio común, que también se cree que es el sitio de unión del cofactor ubiquinona (Liu et al., *Struc. Fold. Des.* 2000).

20 La leflunomida, que se vende con el nombre comercial Arava (documentos EP 0 780 128, WO 97/34600), fue el primer inhibidor de DHODH que alcanzó el mercado. La leflunomida es el profármaco de la teriflunomida, que es el metabolito activo que inhibe la DHODH humana con una potencia moderada (Fox et al., *J. Rheumatol. Suppl.* 1998).

La leflunomida es un FAME de Aventis, que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide en 1998 y por la EMEA para el tratamiento de la artritis psoriásica en 2004. Actualmente la leflunomida está en desarrollo activo para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la granulomatosis de Wegener (Metzler et al., *Rheumatology* 2004, 43(3), 315-320) y la infección por VIH. Además, la teriflunomida, su metabolito activo, es eficaz en la esclerosis múltiple y actualmente se encuentra sometida a ensayos clínicos de Fase III (O'Connor et al., *Neurology* 2006).

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

Los inhibidores de DHODH bajo investigación en diversas etapas de ensayos clínicos son 4SC-101 (Fase II) de 4SC AG; LAS-186323 (Fase I) de Almirall Laboratories SA y ABR-224050, ABR-222417, y ABR-214658 (Preclínica) de Active Biotech AB. Las estructuras exactas de todas estas moléculas aún no se han descrito.

Se han descrito diversos inhibidores de DHODH para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas. Véase, por ejemplo, los documentos de patente WO2009137081; WO2009133379; WO 2009021696; WO2009082691; WO2009029473; WO2009153043; US2009209557; US2009 062318; US2009082374; WO2008097180; WO2008077639; US2008027079; US2007 299114; US2007027193; US2007224672; WO2007149211; JP2007015952; WO2006 044741; WO2006001961; WO2006051937; WO2006038606; WO2006022442; US2006 199856; WO2005075410; US7074831; WO2004056797; US7247736; WO2004056747; WO 2004056746; JP2004099586; WO2003097574; WO2003030905; WO2003006425; WO2003 006424; US2003203951; WO2002080897; US7176241; US7423057; WO2001024785; US 6841561; WO9945926; WO9938846; WO9941239; EP767167 y US5976848.

En particular, la solicitud de patente EP2135610 se refiere a nuevas combinaciones de metotrexato con inhibidores de DHODH. Estas combinaciones se describen como útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de enfermedades y trastornos que se sabe que son susceptibles de mejorar con metotrexato y/o mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa, tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, trastornos neoplásicos, trastornos relacionados con angiogénicos, enfermedades virales y enfermedades infecciosas.

Para revisiones adicionales y bibliografía con respecto a los inhibidores de DHODH, véanse Bio & Med. Chem. Letters, 20(6), 2010, Páginas 1981-1984; J. Med. Chem. 2009, 52, 2683-2693; J. Med. Chem. 2008, 51 (12), 3649-3653.

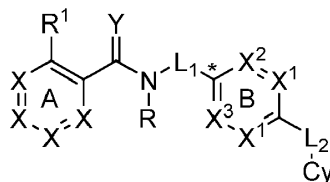
5

A pesar del progreso realizado en el área de la inhibición de DHODH en enfermedades humanas, existen desafíos en términos de los efectos secundarios y beneficios clínicos deseados de los inhibidores de moléculas pequeñas. Por consiguiente, aún existe la necesidad no satisfecha y extrema de inhibidores de DHODH de moléculas pequeñas para el tratamiento y/o la mejora de enfermedades y trastornos que se sabe que están asociados con DHODH.

10

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

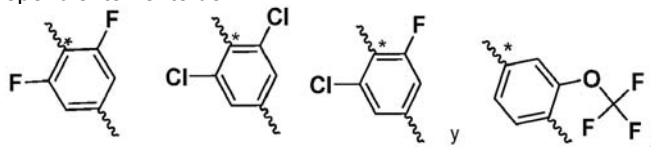
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y compuestos para su uso en un método de tratamiento. El compuesto de fórmula (I) tiene la estructura:



(I)

o un tautómero, estereoisómero (tal como un enantiómero o diastereómero), sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en la que

20 el anillo A se selecciona independientemente de un arilo monocíclico sustituido o sin sustituir y un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, en la que cada aparición de X es independientemente CR⁴ o N; el anillo B se selecciona independientemente de



R es hidrógeno;

25 R¹ es -COOH;

L¹ está ausente;

L² está ausente o es -OCR^aR^b-;

Cy se selecciona de cicloalquilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

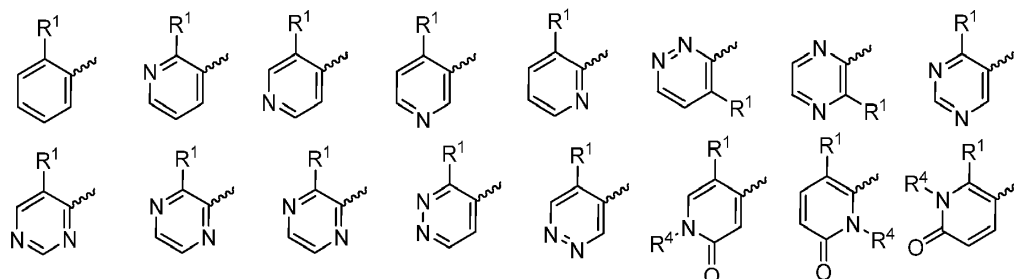
30 R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, -OR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=Y)-R^a, -C(=Y)-OR^a, -C(=Y)-NR^aR^b, -S(=O)_q-NR^aR^b, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R⁴ están presentes, pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente

35 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S, o, como alternativa, cuando dos sustituyentes R⁴ están en la posición orto entre sí en un anillo aromático, pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir saturado o insaturado de 4-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S; cada aparición de R^a y R^b puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno,

40 hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, -OR^c (en la que R^c es alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir) o cuando R^a y R^b están unidos directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar un grupo oxo (=O) o formar un anillo sustituido o sin sustituir saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S;

cada aparición de Y es O;

45 Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que el anillo A se selecciona de



opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

5 Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que R¹ es -COOH.

Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que cada aparición de Y es O.

Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que la variable Y entre el anillo A y el grupo -N(R)- es O.

Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que R es H.

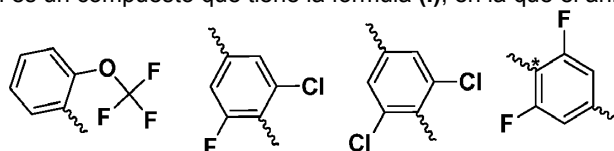
Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que cada aparición de X es CH, C-Cl, o C-F.

Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que X¹ es CH.

Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que X² es CH, CCl o CF.

Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que X³ es CH, CCl o CF.

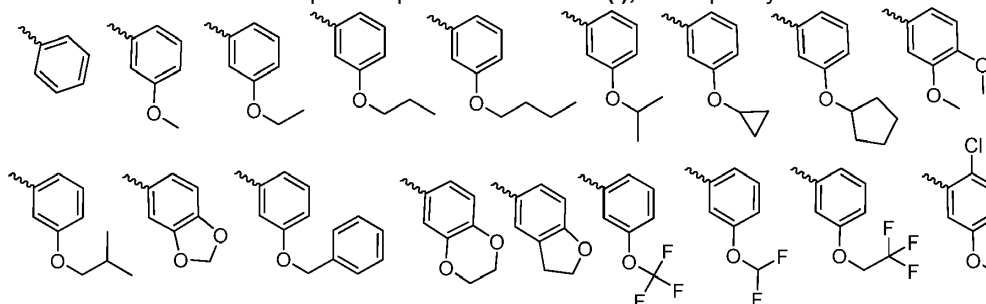
Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que el anillo B se selecciona de

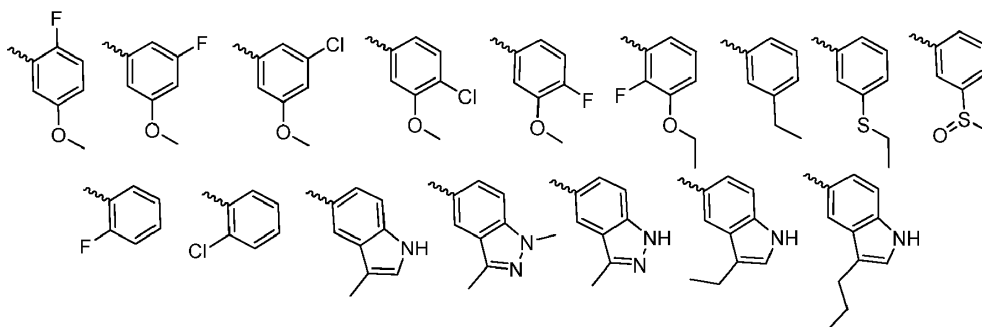


Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que Li y L₂ están ausentes.

Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que Li está ausente y L₂ es -O-CR^aR^b.

30 Aún otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que Cy se selecciona de

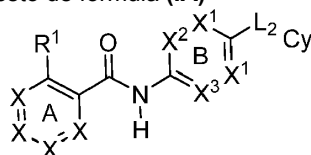




cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

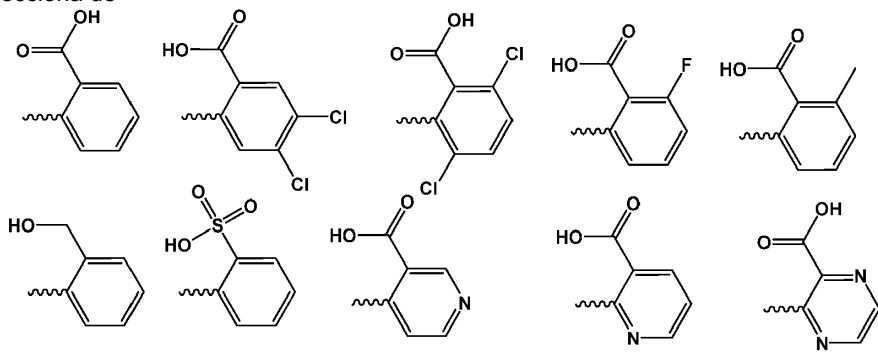
5 En una forma de realización preferida, el Anillo A es fenilo, Cy es fenilo o 3-etil-1H-indol-5-ilo, R¹ es -COOH, Y es O, L¹ está ausente, y L² está ausente. En una forma de realización más preferida, Cy es fenilo sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₄, -S-(alquilo C₁-C₄), y/o halógeno. En una forma de realización más preferida, el Anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos flúor.

10 Aún otra forma de realización es un compuesto de fórmula (IA)



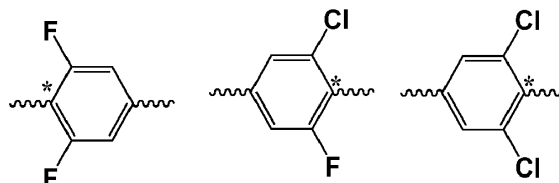
(IA)

o un tautómero, estereoisómero (tal como un enantiómero o diastereómero), sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en la que el Anillo A se selecciona de



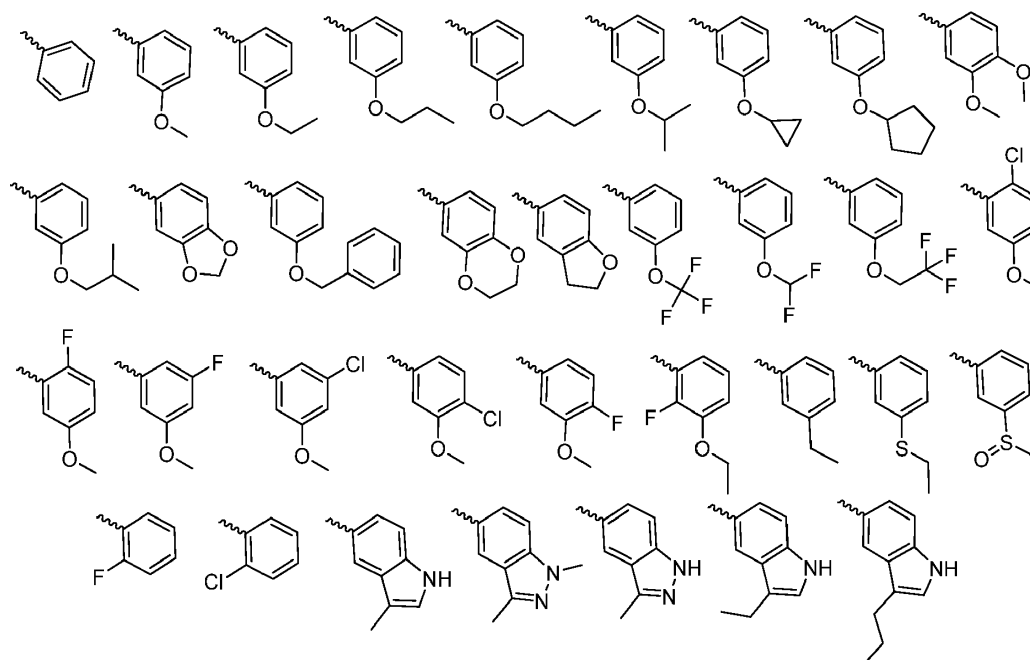
15

el Anillo B se selecciona de



L₂ está ausente o es O-CH₂-;

5 Cy es fenilo sustituido, indol sustituido o indazol sustituido, tal como



y todas las demás variables son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

5

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (Tabla 1). La presente invención no debe interpretarse como limitada a los mismos.

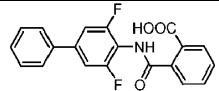
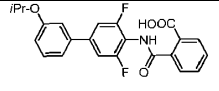
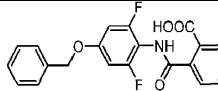
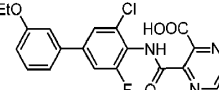
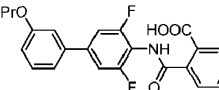
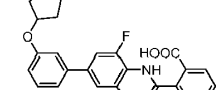
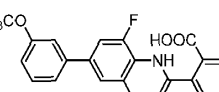
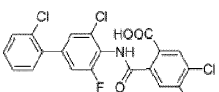
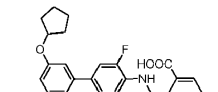
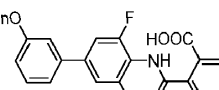
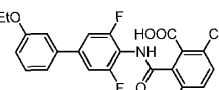
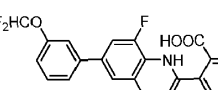
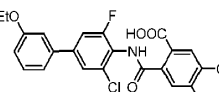
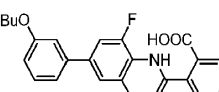
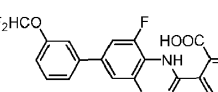
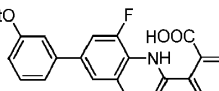
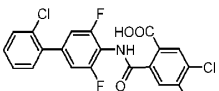
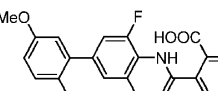
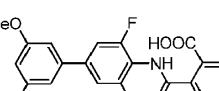
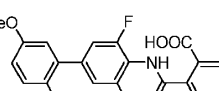
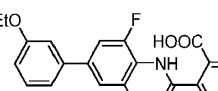
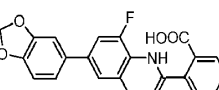
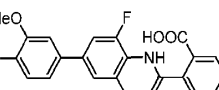
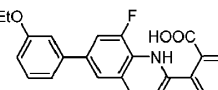
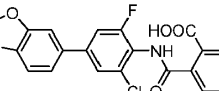
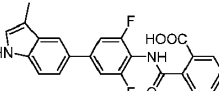
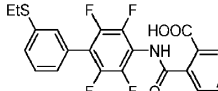
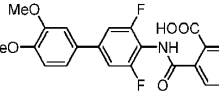
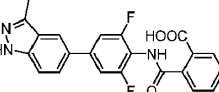
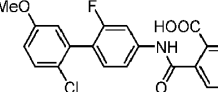
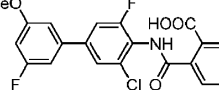
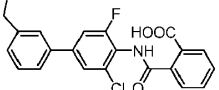
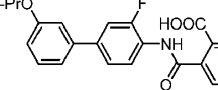
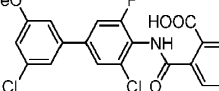
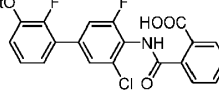
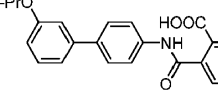
10

1. Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
2. Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzenosulfónico
3. Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilcarbamoil)benzoico
4. Ácido 2-(3'-etoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
5. Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 15 6. Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
7. Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
8. Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
9. Ácido 3-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]pirazin-2-carboxílico
- 20 10. Ácido 2-(3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
11. Ácido 3-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
12. Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
13. Ácido 2-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
14. Ácido 4,5-dicloro-2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
15. Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 25 16. Ácido 4,5-dicloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
17. Ácido 4,5-dicloro-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
18. Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
19. Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
20. Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 30 21. Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
22. Ácido 2-[3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
23. Ácido 2-[2'-fluoro-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
24. Ácido 2-(3,5-dicloro-2'-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
25. Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 35 26. Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
27. Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
28. Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
29. Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico

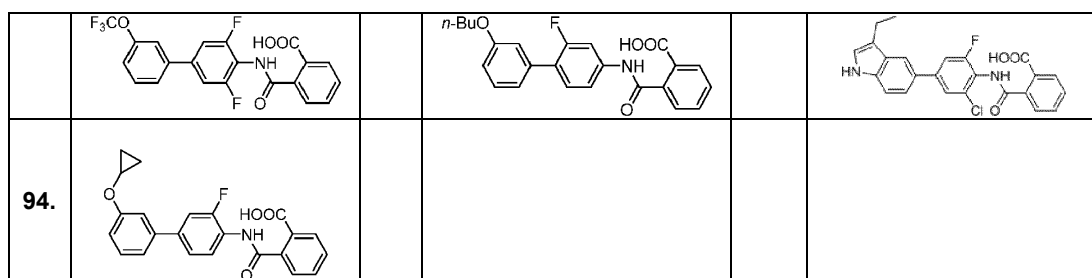
30. Ácido 4,5-dicloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
31. Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
32. Ácido 2-(2',3,5-trifluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
5 33. Ácido 2-(2',3,5-triclorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
34. Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
35. Ácido 2-(3'-butoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
36. *N*-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida
37. *N*-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida
10 38. Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6-fluorobenzoico
39. Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
40. Ácido 2-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
41. Ácido 2-[3-(ciclopentiloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
42. Ácido 2-(3-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
43. Ácido 2-[3'-(difluorometoxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
15 44. Ácido 2-[3-cloro-3'-(difluorometoxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
45. Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
46. Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
47. Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
48. Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-cloro-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
20 49. Ácido 2-(3,5-difluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
50. Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
51. Ácido 2-(3,3'-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
52. Ácido 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
53. Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
25 54. Ácido 2-[4-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
55. Ácido 2-(3'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
56. Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
57. Ácido 2-(2',3-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
58. Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
30 59. Ácido 2-(4'-cloro-3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
60. Ácido 2-(3,4'-dicloro-5-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
61. Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
62. Ácido 2-(3,4',5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
35 63. Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1*H*-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
64. Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
65. Ácido 2-(3-cloro-3'-etil-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
66. Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
67. Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
40 68. Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
69. Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
70. Ácido 2-(3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
71. Ácido 2-[3'-(etiltio)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
72. Ácido 2-[3'-(etilsulfinil)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
45 73. Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
74. Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6(5)-metilbenzoico
75. Ácido 2-[4-(3-etil-1*H*-indol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
76. Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
77. Ácido 4-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
78. Ácido 2-[3'-(etiltio)-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
50 79. Ácido 2-(2'-cloro-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
80. Ácido 2-(3-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
81. Ácido 2-(3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
82. Ácido 2-[3'-(etiltio)-2-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
83. Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
55 84. Ácido 2-(3'-etil-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
85.
86. Ácido 2-(2'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
87. Ácido 2-(3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
88. Ácido 2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico

89. Ácido 2-[3'-(etiltio)-2,6-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 90. Ácido 2-(3'-etilbifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 91. Ácido 2-(3'-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 92. Ácido 2-(3'-butoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 5 93. Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 94. Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 95. Ácido 2-(3'-ciclopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 96. Ácido 2-(3'-butoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 10 97. Ácido 2-(3'-butoxi-2-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 98. Ácido 2-(3'-Butoxi-2,6-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 99. Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-propil-1*H*-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 100. Ácido 2-[2-cloro-4-(3-etil-1*H*-indol-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico

Tabla-1					
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1.		16.		31.	
2.		17.		32.	
3.		18.		33.	
4.		19.		34.	
5.		20.		35.	
6.		21.		36.	
7.		22.		37.	
8.		23.		38.	
9.		24.		39.	
10.		25.		40.	

					
11.		26.		41.	
12.		27.		42.	
13.		28.		43.	
14.		29.		44.	
15.		30.		45.	
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
46.		61.		76.	
47.		62.		77.	
48.		63.		78.	
49.		64.		79.	
50.		65.		80.	
51.		66.		81.	
52.		67.		82.	

53.		68.		83.	
54.		69.		84.	
55.		70.		85.	
56.		71.		86.	
57.		72.		87.	
58.		73.		88.	
59.		74.		89.	
60.		75.		90.	
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
91.		95.		98.	
92.		96.		99.	
93.		97.		100.	



Aún otra forma de realización es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula, **(I)** o **(IA)** como se ha definido anteriormente) para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

5

Aún otra forma de realización es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula, **(I)** o **(IA)** como se ha definido anteriormente) para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de la citocina IL 17.

10 En particular, los compuestos de fórmula **(I)** y/o **(IA)**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores de DHODH útiles en el tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos en los que se sabe que la inhibición de DHODH muestra un efecto beneficioso.

En el presente documento se describe un método para tratar un trastorno inmunológico, un trastorno inflamatorio, 15 cáncer u otra enfermedad proliferativa mediante la inhibición de DHODH mediante la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula **(I)** y/o **(IA)**, como se ha definido anteriormente.

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un 20 compuesto de fórmula, **(I)** o **(IA)** como se ha definido anteriormente) para su uso en el tratamiento de un trastorno inmunológico, trastorno inflamatorio, cáncer u otra enfermedad proliferativa mediante la inhibición de la IL-17 ya sea directamente o mediante la inhibición de la DHODH mediante la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula **(I)** y/o **(IA)**, como se ha definido anteriormente.

25

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un 30 compuesto de fórmula, **(I)** o **(IA)** como se ha definido anteriormente) para su uso en el tratamiento de un trastorno inmunológico, trastorno inflamatorio, cáncer u otra enfermedad proliferativa mediante la inhibición de la IL-17, así como DHODH mediante la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula **(I)** y/o **(IA)**, como se ha definido anteriormente.

Aún otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un 35 compuesto de fórmula, **(I)** o **(IA)** como se ha definido anteriormente) para su uso en el tratamiento de un trastorno inmunológico, un trastorno inflamatorio, cáncer u otra enfermedad proliferativa mediante la inhibición de DHODH mediante la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula **(I)** y/o **(IA)**, como se ha definido anteriormente, en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente antiinflamatorio, inmunomodulador o anticanceroso.

Los compuestos de fórmula **(I)** y/o **(IA)**, son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo, pero 40 sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, cánceres y enfermedades neoplásicas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales, y enfermedades infecciosas. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación:

45 - Las enfermedades autoinmunes que pueden prevenirse (profilácticamente) o tratarse incluyen, pero sin limitación, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, fibromialgia y diabetes tipo 1.

- Las enfermedades inmunes e inflamatorias que pueden prevenirse (profilácticamente) o tratarse incluyen,

pero sin limitación, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad injerto contra huésped, sarcoidosis crónica, rechazo de trasplante, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behçet, afecciones oculares inflamatorias tales como conjuntivitis y uveítis.

- 5 - Los trastornos óseos destructivos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple.
- Los cánceres y las enfermedades neoplásicas que pueden prevenirse (profilácticamente) o tratarse incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata, ovario y cerebro. Carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.
- 10 - Los trastornos relacionados con la agiogenesis que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.
- Las enfermedades virales que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, infección por VIH, hepatitis e infección por citomegalovirus.
- Las enfermedades infecciosas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram negativa, síndrome de choque tóxico, shigelosis y otras infestaciones de protozoos tal como malaria.
- 15
- 20
- 25

Los compuestos de la presente invención como moduladores de la apoptosis, son útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo, pero sin limitación, los tipos mencionados anteriormente en el presente documento), infecciones virales (incluyendo, pero sin limitación, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención de desarrollo del sida en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con sida, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentaria, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos del miocardio, ictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxinas o relacionadas con alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.

30

35

40

Los compuestos de la presente invención pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular. Por lo tanto, estos agentes son útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo, pero sin limitación, VIH, virus de papiloma humano, virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

45

Los compuestos de la presente invención son útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador o bloqueando la progresión de células pre-neoplásicas que ya han sufrido un insulto o que inhiben la recaída tumoral. Los compuestos también son útiles para inhibir la angiogenesis y la metástasis tumoral.

50

Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades en las que se sabe que la inhibición de DHODH muestra un efecto beneficioso.

En otras formas de realización, las enfermedades, afecciones o trastornos que se benefician de la inhibición de DHODH incluyen, pero sin limitación, una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario (por ejemplo, una enfermedad autoinmune), una enfermedad o trastorno que implica inflamación (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmune), cáncer u otra enfermedad proliferativa, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales.

55

En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan como inmunosupresores para evitar rechazos de injertos de trasplantes, rechazo de trasplantes alogénicos o xenogénicos (órgano, médula ósea, células madre, otras células y tejidos), y enfermedad de injerto contra huésped. En otras formas de realización, los rechazos de injerto de trasplante son resultado de trasplantes de tejidos u órganos. En formas de realización adicionales, la enfermedad de injerto contra huésped es resultado de un trasplante de médula ósea o de células madre.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y/o (IA) son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo del trasplante de córnea, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, nefritis proliferativa del lupus, diabetes de tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis y dermatitis atópica, asma y síndrome de Sjogren.

En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades que incluyen síndrome de Felty, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, enfermedad de Still, pénfigo, arteritis de Takayasu, esclerosis sistémica, policondritis recidivante, nefropatía IgA refractaria, síndrome SAPHO² (SAS), infección por citomegalovirus incluyendo rinitis o quiste, psoriasis y mieloma múltiple.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que tienen la fórmula (I) y/o (IA), junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente en el campo al que pertenece la materia objeto reivindicada. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para los términos en el presente documento, prevalecerán las de esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección de este tipo, se entiende que dichos identificadores generalmente cambian y la información particular en Internet aparece y desaparece, pero se encuentra información equivalente al buscar en Internet. La referencia a la misma evidencia la disponibilidad y difusión pública de dicha información.

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de ninguna materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente otra cosa. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante.

La definición de términos de química estándar y biología molecular se encuentra en trabajos de referencia, incluyendo, pero sin limitación, Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a edición" Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York y "MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 5^a edición" (2007), Garland Science, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, los métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, se contemplan dentro del alcance de las formas de realización divulgadas en el presente documento.

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, y química médica y farmacéutica descrita en el presente documento son las utilizadas generalmente. En algunas formas de realización, las técnicas estándar se usan para análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes. En otras formas de realización, se usan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, y cultivo y transformación tisular (por ejemplo, electroporación, lipofección). En ciertas formas de realización, las reacciones y las técnicas de purificación se realizan, por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o

como se describe en el presente documento. Las técnicas y procedimientos anteriores se realizan generalmente por métodos convencionales y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva.

5 Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. La lista de sustituyentes en la definición es ejemplar y no debe interpretarse como limitante de los sustituyentes definidos en otra parte en la memoria descriptiva.

10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

15 El término alquilo (C_{1-2}) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 2 átomos de carbono, y el término alquilo (C_{1-6}) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

20 El término alqueno (C_2) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que tiene 2 átomos de carbono.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene en el intervalo de 2 hasta 12 átomos de carbono (prefiriéndose actualmente radicales que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo y butinilo.

30 El término alquino (C_2) sustituido o sin sustituir se refiere a un grupo alquino como se ha definido anteriormente que tiene 2 átomos de carbono.

35 El término "alcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos representativos de estos grupos son $-OCH_3$ y $-OC_2H_5$.

El término "cicloalquilo" representa un sistema anular no aromático mono o multicíclico de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados y grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro (4,4) non-2-ilo.

40 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene de 3 hasta 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo que luego se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

45 El término "cicloalqueno" se refiere a radicales que contienen anillos cíclicos que contienen en el intervalo de 3 hasta 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. El término "cicloalquenalquilo" se refiere a un grupo cicloalqueno directamente unido a un grupo alquilo que después se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

50 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene en el intervalo de 6 hasta 20 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, y bifenilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-CH_2C_6H_5$, y $-C_2H_5C_6H_5$.

- El término "anillo heterocíclico" se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema anular mono-, bi-, tri- o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico se pueden oxidar opcionalmente a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.
- 10 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5-14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como átomos del anillo. El heteroarilo puede ser un sistema anular mono, bi o tricíclico. Los ejemplos de dichos radicales del anillo heteroarilo incluyen, pero sin limitación, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo e isoquinolilo. El radical de anillo de heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

Los ejemplos de dichos radicales "de anillo heterocíclico" o "heteroarilo" incluyen, pero sin limitación, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolo, imidazolilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxasolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromo, e isocromo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo de heteroarilo como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente. El radical de anillo de heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en un átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "anillo cíclico" se refiere a un anillo cíclico que contiene 3-10 átomos de carbono, opcionalmente uno o más de los átomos de carbono del anillo puede reemplazarse con un heteroátomo tal como el átomo de N, O o S.

El término "anillo monocíclico" se refiere a un único anillo cíclico que contiene 3-10 átomos de carbono, opcionalmente uno o más de los átomos de carbono del anillo puede reemplazarse con un heteroátomo tal como el átomo de N, O o S.

El prefijo "anillo monocíclico" que se usa tal como, por ejemplo, arilo monocíclico, se refiere a un anillo de arilo individual en el que el arilo es como se ha definido en el presente documento anteriormente. De manera similar, el término heteroarilo monocíclico se refiere a un único anillo heteroarilo en el que el heteroarilo es como se ha definido en el presente documento anteriormente. Lo mismo es aplicable a cada uno de los términos cicloalquilo monocíclico y anillo heterocíclico monocíclico también.

El término "sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes y puede ser igual o diferente que uno o más que se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenalalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o

sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, $-\text{ONO}_2$, en las que R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrogeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenalalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, o dos cualesquiera de R^x , R^y y R^z pueden unirse para formar un anillo sustituido o sin sustituir saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S. La sustitución o la combinación de sustituyentes contempladas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de un compuesto estable o químicamente factible. El término estable como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos o la estructura que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación e incorporación en una composición farmacéutica.

20 El término "halógeno" o "halo" se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular. Otros grupos funcionales en el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos amino-protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilo, trifluoroacetilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), *bencil*oxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-*oxycarbonilo* (Fmoc). De forma similar, De forma similar, un "grupo protector hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos hidroxilo-protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilo y sililo. Un "grupo protector carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos carboxilo-protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfonil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, y nitroetilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

35 El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen una composición química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos y los grupos en el espacio. Estos incluyen enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos, atropisómeros o isómeros conformacionales.

Todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de esta invención. Las mezclas racémicas también se incluyen dentro del alcance de esta invención. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

El término "tautómeros" se refiere a compuestos, que se caracterizan por una interconversión relativamente fácil de formas isoméricas en equilibrio. Se pretende que estos isómeros estén cubiertos por esta invención.

Adicionalmente, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solamente en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos, por ejemplo, la sustitución de hidrógeno por deuterio y similares.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetiletildiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitlohexilamina, metformina, *bencil*amina, *trialquil*amina, tiamina, y similares; bases quirales como alquilfenilamina, glicinol, y fenilglicinol, sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxil prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo, y sulfatos de alquilo tales como MeI y $(\text{Me})_2\text{SO}_4$, aminoácidos no naturales tales como isómeros D o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina sustituida en la que los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alqueno, alquino, amonio o sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido cuando sea apropiado, que son sulfatos, nitratos, fosfatos,

percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, y cetoglutaratos. Los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros disolventes de cristalización tales como alcoholes.

5

Adicionalmente, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solamente en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos, por ejemplo, la sustitución de hidrógeno por deuterio.

El término "sujeto" o "paciente" incluye mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase Mamíferos: seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. Los ejemplos de animales no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces, y similares. En una forma de realización de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar síntomas de enfermedad, trastorno o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad, trastorno o condición, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección, aliviar la enfermedad, trastorno o afección, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad, trastorno o afección, o detener los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección de forma profiláctica y/o terapéutica.

Como se usa en el presente documento, "mejora" se refiere a una mejora en una enfermedad o afección o al menos un alivio parcial de los síntomas asociados con una enfermedad o afección y, como se usa en el presente documento, la mejora de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular mediante la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, ralentización de la progresión o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duraderos o transitorios que se atribuyen a o asociados con la administración del compuesto o composición.

30

Los términos "inhibe", "que inhibe", o "inhibidor" de DHODH, como se usa en el presente documento, se refieren a la inhibición de la enzima DHODH.

Por "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto capaz de inhibir la DHODH como se describe en el presente documento con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. El compuesto y la composición farmacéutica de la presente invención se pueden administrar por diversas vías de administración incluyendo, pero sin limitación, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

45

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado es la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto capaz de inhibir la DHODH como se describe en el presente documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. En algunas formas de realización, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de escalamiento de dosis.

50

El término "vehículo", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la

administración. En algunas formas de realización, los diluyentes se usan para estabilizar compuestos porque proporcionan un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también proporcionan control de pH o mantenimiento) se utilizan como diluyentes, incluyendo, pero sin limitación, una solución salina tamponada con fosfato.

5

Como se usa en el presente documento, el término "inmune" incluye células del sistema inmune y células que realizan una función o actividad en una respuesta inmune, tales como, pero sin limitación, linfocitos T, linfocitos B, linfocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, células plasmáticas, glóbulos blancos, células presentadoras de antígenos, y células asesinas naturales.

10

Como se usa en el presente documento, "citocina" o "citocinas" se refiere a proteínas solubles pequeñas secretadas por células que en algunas formas de realización, alteran el comportamiento o las propiedades de la célula secretora u otra célula. Las citocinas se unen a receptores de citocinas y desencadenan un comportamiento o propiedad dentro de la célula, por ejemplo, proliferación celular, muerte o diferenciación. Las citocinas ejemplares incluyen, pero sin limitación, interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-1 β , e IL-1 RA), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macróforos (GM-CSF), oncostatina M, eritropoyetina, factor inhibidor de leucemia (LIF), interferones, B7.1 (también conocido como CD80), B7.2 (también conocido como B70, CD86), miembros de la familia TNF (TNF- α , TNF- β , LT- β , ligando CD40, ligando Fas, ligando CD27, ligando CD30, 4-1BBL, Trail), y MIF.

20

Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con inmunomoduladores conocidos y/o agentes antiinflamatorios útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales, y enfermedades infecciosas tales como

25

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

30

- Compuestos antimetabolitos, tales como Mizoribina, Ciclofosfamida y Azatiopirina,

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

35

- Inhibidores de ciclooxigenasa, tales como Aceclofenaco, Diclofenaco, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Cimicoxib y LAS-34475 de Laboratorios Almirall, S.A.,

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

- Inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB) , tales como Sulfasalazina e Icuratimod,

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

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

40

- Inhibidores de inosina-5'-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) , tales como Mizoribina, Ribavirina, Tiazofurina, Amivir, Micofenolato mofetil, Ribamidina y Merimepodib,

- Glucocorticoides, tales como Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona, Cortisol, Hidrocortisona, Acetonido de triamcinolona, Acetonido de fluocinolona, Fluocinonida, Pivalato de clocortolona, Aceponato de hidrocortisona, Suleptanato de metilprednisolona,

45

- Butirato-propionato de betametasona, Deltacortisona, Deltadeshidrocortisona, Prednisona, fosfato de Dexametasona sodio, Triamcinolona, valerato de Betametasona, Betametasona, succinato de Hidrocortisona sodio, fosfato de prednisolona sodio, Probutato de hidrocortisona y Difluprednato,

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

50

- Terapias celulares para linfocitos B diana, tales como BLYSS, BAFF y TACI-Ig,

- Inhibidores de p38 tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Edisilato de clometiazol, Doramapimod, PS-540446, BMS-582949 (from BMS), SB- 203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06, PH-797804 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis). SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex).

55

- Inhibidores de Jak3 tal como CP690550 de Pfizer, R-348

- Inhibidores de Syk tales como R-112, R-406 y Fostamatinib (R-788) todos de Rigel,

- Inhibidores de MEK tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 (de

AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), AR-119, AS703026

- Antagonistas del receptor P2X7 tal como AZD-9056 de AstraZeneca,

- Antagonistas de S1 PI tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, ONO-4641, y KRP-203 de Novartis,

5 - Anticuerpos monoclonales anti-CD49, tales como Natalizumab,

- Inhibidores de integrina tales como Cilengitide, Fimategrast, clorhidrato de Valategrast, SB-273005, SB-683698 (todos de Glaxo), HMR-1031 de Sanofi-Aventis, R-1295 de Roche, BMS- 587101 de BMS y CDP-323 de UCB Celltech,

- Anticuerpos monoclonales anti-CD88, tales como Eculizumab y Pexelizumab,

10 - Antagonistas del receptor IL-6 tales como CBP-1011 de InKine y C-326 de Amgen, * (w) anticuerpos monoclonales anti IL-6 tales como Elsilimomab, CNTO-328 de Centocor y VX-30 de Vaccinex,

- Anticuerpos monoclonales anti-CD152, tales como Ipilimumab y Ticilimumab,

- Proteínas de fusión que comprenden el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unidos a porciones de inmunoglobulina G1 humana, tales como Abatacept,

15 - Agentes útiles en el tratamiento de trastornos de los huesos, tales como Bisfofonatos, tales como Tiludronato disódico, Clodronato disódico, Pamidronato disódico, Etidronato disódico, Xidifona (sal de KINa), Alendronato sódico, Neridronato, Dimetil-APD, sal sódica del ácido olpadrónico, ácido minodróico, Apomina, Ibandronato sódico hidrato y Risedronato sódico,

- Inhibidores de Try cinasa VEGF, tales como Pegaptanib octasodio, succinato de Vatalanib,

20 - Sorafenib, Vandetanib, malato de Sunitinib, Cediranib, clorhidrato de Pazopanib y AE-941 de AEterna Zentaris,

- Otros compuestos eficaces en enfermedades autoinmune, tales como sales de oro, hidroxycloquinina, Penicilamina, K-832, SMP114 y AD452,

- Inhibidores de nucleósidos de purina-fosforilasa, tales como clorhidrato de Forodesina, R-3421 de Albert Einstein College of Medicine, CI-972 y CI-1000 ambos de Pfizer,

25 - Anticuerpos monoclonales Anti-RANKL, tales como Denosumab,

- Anticuerpos monoclonales anti-CD25, tales como Inolimomab, Dacliximab, Basiliximab y LMB-2 del US National Cáncer Institute,

- Inhibidores de histona-desacetilasa (HDAC), tales como Divalproex sódico, Acetilindalina, Depsipeptidos, butirato sódico, fenilbutirato sódico, Vorinostat, MS-27-275 de Mitsui, ácido valproico, Piroxamida, Tributirina, PX-105684 de TopoTarget, MG-0103 de MetilGene, G2M-777 de TopoTarget y CG-781 de Celera y

30 - Anticuerpos monoclonales anti-factor estimulante de colonias (GM-CSF), tal como KB-002 de KaloBios.

35 Los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, que pueden ser ventajosos para usarlos junto con otros compuestos activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

40 Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos en los que se sabe que la inhibición de DHODH muestra un efecto beneficioso. Por lo tanto, la presente solicitud incluye el uso terapéutico en el tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

45 Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con tratamientos anticancerosos conocidos tales como radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos o anticancerosos, tales como, por ejemplo, agentes interactivos de ADN, tales como cisplatino o doxorubicina; inhibidores de topoisomerasa II, tal como etopósido; inhibidores de topoisomerasa I tales como CPT-50 11 o topotecán; agentes que interaccionan con tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), ya sean de origen natural o sintéticas; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilato sintasa, tal como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tal como metotrexato, otros inhibidores de tirosina cinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2, y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores del factor de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2), y 55 también otros moduladores de proteína cinasa.

En algunas formas de realización, las enfermedades, trastornos o afecciones que se tratan o previenen usando compuestos divulgados en el presente documento que son capaces de inhibir el DHODH, composiciones del mismo

y métodos proporcionados en el presente documento para identificar compuestos capaces de inhibir DHODH, incluyen enfermedades, afecciones o trastornos que implican inflamación y/o que están relacionados con el sistema inmunológico. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias tal como esclerosis múltiple, y trastornos del sistema inmunitario.

Por lo tanto, en algunas formas de realización, la inhibición de DHODH da como resultado un uso terapéutico en el tratamiento de trastornos inmunitarios y relacionados con el sistema inmunitario, incluyendo, por ejemplo, enfermedades/trastornos inmunitarios crónicos, enfermedades/trastornos inmunitarios agudos, enfermedades/trastornos autoinmunes e inmunodeficientes, enfermedades/trastornos que implican inflamación, rechazos de trasplantes de órganos y enfermedad de injerto contra huésped y respuestas inmunitarias alteradas (por ejemplo, hiperactivas).

Los ejemplos de trastornos inmunitarios incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos) rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes de tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

En otras formas de realización, los compuestos divulgados en el presente documento que son capaces de inhibir la DHODH, las composiciones de los mismos, y los métodos proporcionados en el presente documento para identificar compuestos capaces de modular los inhibidores de DHODH, se utilizan en relación con el tratamiento de neoplasias, incluyendo, pero sin limitación, neoplasias de origen linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer de recto. Se cree que DHODH desempeña un papel importante en la proliferación celular en las células cancerosas.

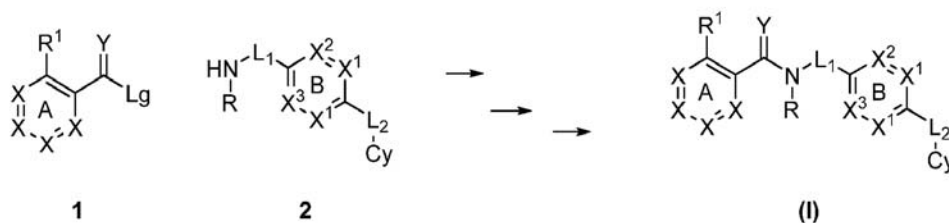
La siguiente metodología general descrita en el presente documento proporciona la manera y el proceso de fabricar y usar el compuesto de la presente invención y son ilustrativos en lugar de limitantes. También se pueden prever modificaciones adicionales de la metodología proporcionada y adicionalmente nuevos métodos para lograr y servir al propósito de la invención.

35 Método general de preparación de compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los siguientes procesos. A menos que se indique de otro modo, las variables (por ejemplo, A, B, Cy, R¹, R, Y, Li, X, X₁, X₂, X₃ y L₂) cuando se usan en las fórmulas siguientes deberá entenderse que presentan los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (I) a (IA).

Esquema 1: Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que A es un anillo monocíclico sustituido o sin sustituir y un heteroanillo monocíclico sustituido o sin sustituir, y otras variables tales como B, Cy, R¹, R, Y, Li, X, X₁, X₂, X₃ y L₂ son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

Esquema 1



45

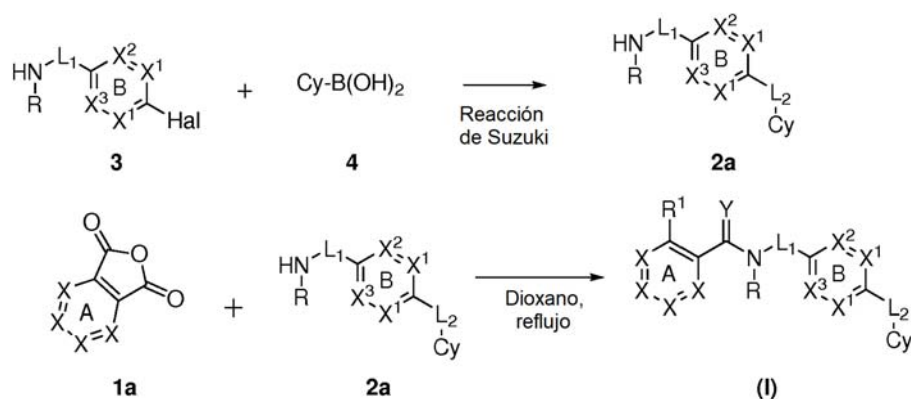
El compuesto de fórmula (1) en la que Lg es un grupo saliente tal como hidroxilo o halógeno, puede acoplarse con un compuesto de fórmula (2) en un disolvente adecuado usando un reactivo de acoplamiento de amida tal como DCC u opcionalmente en presencia de una base adecuada para dar un intermedio (por ejemplo, R¹ es COOEt) que

después se puede transformar en etapas individuales o múltiples en el compuesto deseado de fórmula (I), por ejemplo, en R¹ es COOH, en la que A es un arilo monocíclico sustituido o sin sustituir o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, y otras variables tales como L, B, Cy, R², R³, R⁴, m y n son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

5

Esquema 2: Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es COOH, L₂ está ausente, y las demás variables tales como A, B, Cy, R, Y, Li, X, X₁, X₂, y X₃ son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

Esquema 2



10

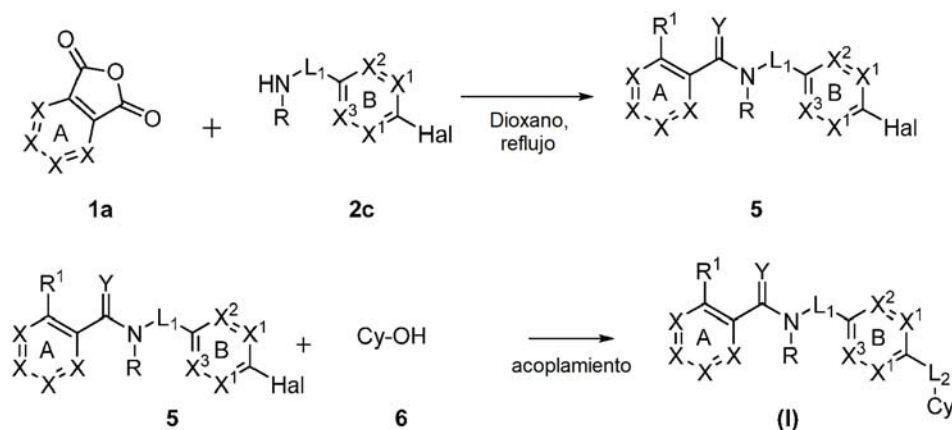
El compuesto de la fórmula (3), en la que Hal representa halógeno, puede acoplarse con un compuesto de fórmula (4) en presencia de Pd(PPh₃)₄ y un carbonato de metal tal como K₂CO₃ (acoplamiento de Suzuki) para dar un compuesto de fórmula (2a). El compuesto de la fórmula (2a) puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado de fórmula (1a) en presencia de un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado de fórmula (I), en la que R¹ es COOH, L₂ está ausente, y las demás variables, tales como A, B, Cy, R, Y, Li, X, X₁, X₂, y X₃ son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

15

Esquema 3: Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es COOH, L₂ es -O-, y las demás variables, tales como A, B, Cy, R, Y, Li, X, X₁, X₂, X₃ y n son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

20

Esquema 3



El compuesto de la fórmula (1a) puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado de fórmula (2a), en la que Hal representa halógeno en presencia de un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado de fórmula (5). El compuesto de la fórmula (5) puede acoplarse con un compuesto de fórmula (6) en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃ para dar el compuesto deseado de fórmula (I), en la que R¹ es COOH, L₂ es -O-, y las demás variables, tales como A, B, Cy, R, Y, Li, X, X₁, X₂, y X₃ son las mismas que se han descrito anteriormente en relación con la fórmula (I).

25

Se pueden usar metodologías similares con ciertas modificaciones conocidas por los expertos en la técnica para sintetizar el compuesto de fórmula (I) y/o (IA), en las que se debe entender que las variables presentan los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (I) y/o (IA), utilizando los intermedios y reactivos adecuados.

5

Experimental:

Salvo que se indique otra cosa, el tratamiento implica la distribución de la mezcla de reacción entre las fases acuosa y orgánica indicada entre paréntesis, la separación y el secado sobre Na₂SO₄ de la capa orgánica, y la evaporación del disolvente para dar un residuo. Salvo que se indique otra cosa, la purificación es por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de éter de petróleo (ebullición a 60-80°C) y acetato de etilo o diclorometano y metanol de la polaridad adecuada como las fases móviles. TA se refiere a temperatura ambiente (25-28°C).

15 Procedimiento general - para acoplamiento de Suzuki:

A una solución de un bromuro de arilo (1 equiv.) en dioxano y agua (5:1) se le añadieron un ácido arilborónico o un pinacol éster del ácido arilborónico (1,3 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 equiv.) y carbonato potásico (3,3 equiv.). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 30 min y se calentó a reflujo hasta que ambos materiales de partida desaparecieron según se control por TLC. El tratamiento (H₂O/ACOEt) y la purificación dieron el producto deseado.

Los intermedios 1, 4-27, 32-54, 56-63, 65-84 y 86-89 se prepararon usando el procedimiento 1.

25 **Intermedio 1: 3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (992 mg) se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-bromo anilina (1,1 g, 5,3 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (1,04 g, 6,8 mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃+DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,21-7,20 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 3,97 (s a, 2H), 3,69 (s, 3H).

30 **Intermedio 2: 2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina:** El compuesto del título (612 mg) se preparó a partir de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,15 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (623 mg, 4,1 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,50 (d, *J* 2,6, 1H), 8,53 (dd, *J* 2,6, 8,8, 1H), 7,91 (d, *J* 8,8, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,63 (d, *J* 7,8, 1H), 7,44 (t, *J* 7,9, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

35 **Intermedio 3: 6-(3-metoxifenil)piridin-3-amina:** Se añadieron polvo de hierro (739 mg, 13,24 mmol) y cloruro de amonio (100 mg, 3,18 mmol) a una solución del intermedio 2 (610 mg, 2,65 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/ACOEt) y la concentración de las capas combinadas proporcionaron el intermedio 3 (330 mg) en forma de un sólido ceroso. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,00 (d, *J* 2,7, 1H), 7,61 (d, *J* 8,5, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,27 (t, *J* 8, 1H), 6,97 (dd, *J* 2,8, 8,5, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

40 **Intermedio 4: 3'-etoxi-3-fluorobifenil-4-amina:** El compuesto del título (1,34 g) se preparó a partir de 2-fluoro-4-bromo anilina (2,5 g, 13,1 mmol) y ácido 3-etoxifenilborónico (2,8 g, 17,0T mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,38-7,20 (m, 3H), 7,10 (d, *J* 7,9, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,06 (c, *J* 7, 2H), 1,32 (t, *J* 7, 3H).

45 **Intermedio 5: 3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-amina:** El compuesto del título (0,219 g) se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-bromo anilina (0,5 g, 2,4 mmol) y ácido 3-etoxifenilborónico (0,517 g, 3,12 mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,30-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J* 7,9, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* 2,1, 8,1, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,07 (c, *J* 7, 2H), 1,32 (t, *J* 7, 3H).

50 **Intermedio 6: 2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-amina:** El compuesto del título (0,140 g) se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-bromo anilina (0,22 g, 1,06 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (0,21 g, 1,38 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,52-7,50 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,00 (d, *J* 2,1, 7,6, 2H), 5,39 (s, 2H).

55 **Intermedio 7: 3,5-difluorobifenil-4-amina:** El compuesto del título (0,401 g) se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-bromo anilina (0,5 g, 2,4 mmol) y ácido fenilborónico (0,38 g, 3,12 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,60 (d, *J* 7,4, 2H), 7,38 (t, *J* 7,5, 2H), 7,30-7,25 (m, 3H), 5,33 (s, 2H).

Intermedio 8: 3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina: El compuesto del título (0,812 g) se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-bromo anilina (1 g, 4,8 mmol) y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (1,28 g, 6,24 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 9: 3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,143 g) se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-bromo anilina (0,3 g, 1,4 mmol) y ácido 3-(benciloxi)fenilborónico (0,426 g, 1,8 mmol) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,49-7,44 (m, 2H), 7,39 (t, J 7,2, 2H), 7,35-7,26 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, J 7,8, 1H), 6,91 (dd, J 1,9, 8,0, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,16 (s, 2H).

Intermedio 10: 3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,360 g) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (0,5 g, 2,0 mmol) y ácido 3-etoxifenilborónico (0,441 g, 2,65 mmol) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,43-7,38 (m, 2H), 7,27 (t, J 7,9, 1H), 7,14 (d, J 7,9, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (dd, J 2,1, 8,1, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,07 (c, J 7, 2H), 1,32 (t, J 7, 3H).

Intermedio 11: 3,5-dicloro-3'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,550 g) se preparó a partir de 2,6-dicloro-4-bromoanilina (0,5 g, 2,0 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (0,409 g, 2,69 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,58 (s, 2H), 7,29 (t, J 7,8, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,85 (dd, J 2, 8,1, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Intermedio 12: 3-cloro-5-fluoro-3'-propoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,273 g) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (0,5 g, 2,2 mmol) y ácido 3-propoxifenilborónico (0,521 g, 2,9 mmol) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,44-7,39 (m, 3H), 7,27 (t, J 7,9, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,97 (t, J 6,5, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 0,98 (t, J 7,9, 3H).

Intermedio 13: 3-cloro-2',5'-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,392 g) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (0,5 g, 2,2 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (0,363 g, 2,6 mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,51 (td, J 1,7, 7,8, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 5,62 (s, 2H).

Intermedio 14: 3,5-dicloro-3'-etoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,550 g) se preparó a partir de 4-Bromo-2,6-dicloroanilina (0,5 g, 2,2 mmol) y ácido 3-etoxifenilborónico (0,447 g, 2,7 mmol) en forma de un líquido de color amarillo que era aproximadamente un 70% puro según se consideró por los datos de ¹H RMN. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,56 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,83 (dd, J 2, 8,1, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,10 (c, J 7, 2H), 1,32 (t, J 7, 3H).

Intermedio 15: 3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina: El compuesto del título (0,5 g) se preparó a partir de 4-Bromo-2-fluoroanilina (1 g, 5,3 mmol) y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (1,4 g, 6,8 mmol) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,62 (d, J 8, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (t, J 8, 1H), 7,42 (dd, J 2, 9,1, 1H), 7,28 (dd, J 2, 8,3, 1H), 7,23 (d, J 11, 1H), 6,82 (t, J 8,5, 1H), 5,40 (s, 2H).

Intermedio 16: 2'-fluoro-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina: El compuesto del título (0,294 g) se preparó a partir de 2-trifluorometoxi-4-bromo anilina (0,5 g, 1,9 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (0,345 g, 2,5 mmol) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,47 (td, J 1,2, 4,7, 1H), 7,33-7,20 (m, 5H), 6,89 (d, J 8,8, 1H), 5,62 (s, 2H).

Intermedio 17: 3,5-dicloro-2'-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,367 g) se preparó a partir de 4-Bromo-2,6-dicloro anilina (0,5 g, 1,9 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (0,363 g, 2,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,50 (t, J 6,3, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 5,73 (s, 2H).

Intermedio 18: 3,5-difluoro-3'-isopropoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,34 g) se preparó a partir de 4-Bromo-2,6-difluoro anilina (0,5 g, 2,4 mmol) y ácido 3-isopropoxifenilborónico (0,337 g, 3,1 mmol) en forma de un líquido de color rojo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,30-7,22 (m, 3H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,89 (dd, J 2,3, 8,1, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,68 (septet, J 6, 1H), 1,26 (d, J 6, 6H).

Intermedio 19: 3,5-difluoro-3'-propoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,3 g) se preparó a partir de 4-Bromo-2,6-difluoro anilina (0,5 g, 2,4 mmol) y ácido 3-propoxifenilborónico (0,337 g, 3,1 mmol) en forma de un líquido de color rojo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,30-7,24 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,97 (t, J 6,5, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 0,98 (t, J 7,4, 3H).

Intermedio 20: 2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,260 g) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (0,5 g, 2,4 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (0,453 g, 2,9 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,60 (d, J 7,3, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 2H), 5,6 (s, 2H).

Intermedio 21: 3'-butoxi-3-cloro-5-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,190 g) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (0,2 g, 0,89 mmol) y ácido 3-butoxifenilborónico (0,224 g, 1,16 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,44-7,41 (m, 2H), 7,27 (t, J 7,9, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,01 (t, J 5,3, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 0,93 (t, J 7,4, 3H).

Intermedio 22: 3-cloro-5-fluoro-3'-isobutoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,180 g) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (0,2 g, 0,89 mmol) y ácido 3-isobutoxifenilborónico (0,224 g, 1,16 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,44-7,41 (m, 2H), 7,27 (t, J 7,9, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,83 (d, J 6,5, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H),

1,00 (d, J 6,7, 6H).

Intermedio 23: 2',3,5-trifluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,492 g) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (0,5 g, 2,4 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (0,436 g, 3,12 mmol) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,51 (td, J 1,5, 7,9, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,14 (d, J 8,6, 2H), 5,44 (s, 2H).

Intermedio 24: 2',3,5-triclorobifenil-4-amina: El compuesto del título (0,4 g) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-dicloroanilina (0,5 g, 2,1 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (0,421 g, 2,7 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,29 (s, 2H), 5,72 (s, 2H).

Intermedio 25: 3,5-difluoro-3'-isobutoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,16 g) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (0,2 g, 0,96 mmol) y ácido 3-isobutoxifenilborónico (0,242 g, 1,2 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 26: 3,5-difluoro-3'-butoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (0,104 g) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (0,2 g, 0,96 mmol) y ácido 3-butoxifenilborónico (0,242 g, 1,2 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 27: 3-cloro-5-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina: El compuesto del título (0,280 g) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-difluoroanilina (0,5 g, 2,27 mmol) y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,6 g, 2,89 mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,68-7,64 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 1H), 5,64 (s, 2H).

Intermedio 28: 5-(benciloxi)-1,3-difluoro-2-nitrobenceno: Se añadieron carbonato potásico (544 mg, 3,94 mmol) y alcohol bencilico (0,3 ml, 2,8 mmol) a una solución de 2,4,6-trifluoronitrobenceno (500 mg, 2,8 mmol) en DMF (5 ml). Esta mezcla se agitó a TA durante una noche. El tratamiento (EtOAc/H₂O) proporcionó el compuesto del título (521 mg) en forma de un líquido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 29: 4-(benciloxi)-2,6-difluoroanilina: Se añadieron polvo de hierro (502 mg, 9 mmol) y cloruro de amonio (192 mg, 3,6 mmol) a una solución del intermedio **28** (500 mg, 1,8 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con etanol. El tratamiento (H₂O/AcOEt) de los filtrados combinados y la purificación proporcionaron el compuesto del título (24 mg) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,42-7,36 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 6,68 (dd, J 1,6, 8,8, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,64 (s, 2H).

Intermedio 30: 1-bromo-3-(ciclopentiloxi)benceno: Se añadió carbonato potásico (400 mg, 2,8 mmol) a 3-bromofenol (500 mg, 2,8 mmol) disuelto en acetonitrilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a TA. Se añadió bromuro de ciclopentilo (430 mg, 2,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo de nuevo durante una noche. El tratamiento (H₂O/EtOAc) y la purificación proporcionaron el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,11 (t, J 8,3, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 1,94-1,73 (m, 6H), 1,65-1,54 (m, 2H).

Intermedio 31: 2-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: Una mezcla del intermedio **30** (335 mg, 1,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (351 mg, 1,4 mmol) y acetato potásico (450 mg, 4,6 mmol) en dioxano se desgasificó con N₂ durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (128 mg, 0,11 mmol) y la desgasificación continuó de nuevo durante 15 min más. Esta mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de la finalización de la reacción, el tratamiento (H₂O/EtOAc) y la purificación de columna proporcionaron el compuesto del título (165 mg) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 32: 3'-(ciclopentiloxi)-3,5-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (22 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (165 mg, 0,6 mmol) y el intermedio **31** (120 mg, 0,6 mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,29-7,22 (m, 3H), 7,12 (d, J 8, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,60-1,51 (m, 2H).

Intermedio 33: 3-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-5-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (450 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (600 mg, 2,7 mmol) y el intermedio **31** (1 g, 3,4 mmol) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,42-7,36 (m, 2H), 7,26 (t, J 8, 1H), 7,11 (d, J 7,8, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,80 (dd, J 2,3, 8,1, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H).

Intermedio 34: 3'-(difluorometoxi)-3,5-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (144 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (200 mg, 0,96 mmol) y ácido 3-(difluorometoxi)fenilborónico (234 mg, 1,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,49 (d, J 7,9, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,32 (t, J 7,4, 1H), 7,06 (dd, J 1,8, 7,9, 1H), 5,42 (s, 2H).

Intermedio 35: Ácido 2-[3'-(difluorometoxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico: El compuesto

del título (155 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (89 mg, 1,16 mmol) y ácido 3-(difluorometoxi)fenilborónico (217 mg, 1,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,52-7,47 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,32 (t, J 74,2, 1H), 5,60 (s, 2H).

5 **Intermedio 36: 2'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (97 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (116 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,40 (d, J 9,6, 1H), 7,02 (d, J 7,7, 2H), 6,92 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

10 **Intermedio 37: 3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (51 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 3-fluoro-5-metoxifenilborónico (106 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,35 (dd, J 2,1, 8,1, 2H), 7,06 (d, J 10,2, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,71 (dd, J 2, 8,8, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

15 **Intermedio 38: 4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2,6-difluoroanilina:** El compuesto del título (143 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (200 mg, 0,96 mmol) y ácido benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilborónico (207 mg, 1,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,23-7,18 (m, 3H), 7,08 (dd, J 1,8, 8,2, 1H), 6,91 (d, J 8,1, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,24 (s, 2H).

20 **Intermedio 39: 4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-cloro-6-fluoroanilina:** El compuesto del título (143 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (200 mg, 0,89 mmol) y ácido benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilborónico (192 mg, 1,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,36-7,30 (m, 2H), 7,20 (d, J 1,7, 1H), 7,06 (dd, J 1,4, 8,1, 1H), 6,91 (d, J 8,1, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,42 (s, 2H).

25 **Intermedio 40: 3,5-difluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (39 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (113 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,25 (dd, J 2, 8,3, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,94 (d, J 8,4, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

30 **Intermedio 41: 3-cloro-3',5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (71 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (100 mg, 0,44 mmol) y ácido 3-fluoro-5-metoxifenilborónico (97 mg, 0,57 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,51-7,45 (m, 2H), 7,05 (d, J 10,3, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,73 (dd, J 2,1, 4,2, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

35 **Intermedio 42: 3,3'-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (41 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (100 mg, 0,44 mmol) y ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico (107 mg, 0,57 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40 **Intermedio 43: 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,6-difluoroanilina:** El compuesto del título (182 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (200 mg, 0,96 mmol) y ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilborónico (204 mg, 1,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,46 (s, 1H), 7,30 (dd, J 1,8, 8,3, 1H), 7,16 (dd, J 2,1, 8,2, 2H), 6,75 (d, J 8,3, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (t, J 8,7, 2H), 3,18 (t, J 8,5, 2H).

45 **Intermedio 44: 2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-fluoroanilina:** El compuesto del título (86 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (200 mg, 0,89 mmol) y ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilborónico (189 mg, 1,16 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,46 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 6,75 (d, J 8,3, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,52 (t, J 8,7, 2H), 3,18 (t, J 8,6, 2H).

50 **Intermedio 45: 4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2,6-difluoroanilina:** Se añadieron acetato potásico (0,344 g, 3,51 mmol) y bis(pinacolato)diboro (351 mg, 1,4 mmol) a una solución de 5-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol (240 mg, 1,06 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) y se desgasificó durante 30 min más. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el tratamiento (AcOEt/H₂O) seguido de columna proporcionó 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (85 mg) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto del título (26 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (50 mg, 0,24 mmol) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (85 mg, 0,31 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,66 (dd, J 1,5, 8,8, 1H), 7,55 (d, J 8,8, 1H), 7,33 (dd, J 2, 8,2, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

55 **Intermedio 46: 3'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (39 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico (116 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,36 (dd, J 2,2, 8,1, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (t, J 1,9, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Intermedio 47: 3-cloro-5-fluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (39 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (100 mg, 0,442 mmol) y ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (80 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Intermedio 48: 2',3-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (39 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (100 mg, 0,44 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (106 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Intermedio 49: 2',3,5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (31 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (106 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. **Intermedio 50: 4'-cloro-3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (81 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 4-cloro-5-metoxifenilborónico (116 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 51: 3,4'-dicloro-5-fluoro-3'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (82 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (100 mg, 0,44 mmol) y ácido 4-cloro-5-metoxifenilborónico (107 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Intermedio 52: 3-cloro-2',5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (70 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (100 mg, 0,44 mmol) y ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (98 mg, 0,58 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,30-7,24 (m, 2H), 7,17 (t, J 9,1, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Intermedio 53: 3,4',5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (480 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (200 mg, 0,96 mmol) y ácido 4-fluoro-5-metoxifenilborónico (210 mg, 1,24 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,39-7,29 (m, 3H), 7,21-7,12 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Intermedio 54: 2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indol-5-il)anilina: El compuesto del título (68 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (160 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

Intermedio 55: 2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)anilina: Siguiendo el procedimiento general 1, se preparó 5-(4-amino-3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (106 mg) a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (250 mg, 1,2 mmol) y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (559 mg, 1,56 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Se disolvió 5-(4-amino-3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (205 mg) en diclorometano (4 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml) y se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se eliminó y el residuo se co-evaporó 4 veces con diclorometano. El sólido obtenido se seco a alto vacío para obtener el compuesto del título (243 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (dd, J 1,4, 8,7, 1H), 7,44 (d, J 8,7, 1H), 7,32 (dd, J 2, 8,2, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Intermedio 56: 3-cloro-3'-etil-5-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (83 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 3-etilfenilborónico (86 mg, 0,57 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 57: 3-cloro-3'-etoxi-2',5-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (65 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (120 mg, 0,53 mmol) y ácido 3-etoxi-2-fluorofenilborónico (120 mg, 0,69 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 58: 2-cloro-4-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-fluoroanilina: El compuesto del título (68 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilborónico (160 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 59: 3-cloro-5-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-amina: El compuesto del título (85 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (100 mg, 0,44 mmol) y ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilborónico (127 mg, 0,57 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,53-7,44 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 6,94 (d, J 7, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,83 (c, J 8,9, 2H).

Intermedio 60: 3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (430 mg) se preparó a partir de 4-bromo-6-fluoroanilina (500 mg, 2,63 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (519 mg, 3,42 mmol) en forma de un líquido de color rojo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,34 (dd, J 2, 13,1, 1H), 7,27 (t, J 7,9, 1H), 7,22 (dd, J 2, 8,3, 1H), 7,12 (d, J 7,9, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Intermedio 61: 3'-etoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (200 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (300 mg, 1,74 mmol) y ácido 3-etoxifenilborónico (380 mg, 2,29 mmol) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,33 (d, J 8,5, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,06 (d, J 7,9, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75 (dd, J 5,8, 8,1, 1H), 6,60 (d, J 8,5, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,04 (c, J 7, 2H), 1,16 (t, J 7, 3H).

Intermedio 62: 3'-(etiltio)-3,5-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (900 mg) se preparó a partir

de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (1 g, 4,8 mmol) y ácido 3-(etiltio)fenilborónico (1,13 g, 6,24 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 63: 3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (170 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (1,2 g, 5,76 mmol) y 2-(3-ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,5 g, 5,76 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 64: 3-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol: Se añadió gota a gota 5-bromoisatin (5 g, 22,12 mmol) a yoduro de etil magnesio formado a partir de yoduro de etilo (14 ml, 176,96 mmol) y magnesio (8,6 g, 176,96 mmol) en Et₂O (50 ml) y se agitó a TA durante una noche. El tratamiento (EtOAc/H₂O) después de añadir una solución ac. al 10% de NH₄Cl y la purificación dieron 5-bromo-3-etil-3-hidroxiindolín-2-ona (1 g). A una solución de este intermedio (1 g, 3,93 mmol) en THF (40 ml) se le añadió una solución 2 M de borano-sulfuro de dimetilo en THF (10 ml, 19,65 mmol) y se agito a TA durante 3 h. El tratamiento (EtOAc/H₂O) y la purificación proporcionaron 5-bromo-3-etil indol (800 mg). A una solución de 5-bromo-3-etil indol (800 mg, 3,57 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,078 g, 4,64 mmol), acetato potásico (1,15 g, 11,78 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂, se desgasificó durante 30 min y se calentó a reflujo durante una noche. El tratamiento seguido de purificación proporcionó el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

Intermedio 65: 4-(3-etil-1H-indol-5-il)-2,6-difluoroanilina: El compuesto del título (220 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (662 mg, 2,57 mmol) y el intermedio **64** (440 mg, 1,78 mmol) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,23 (dd, J 1,8, 8,3, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,73 (c, J 7,5, 2H), 1,27 (c, J 7,5, 3H).

Intermedio 66: 3'-(etiltio)-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (280 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoroanilina (300 mg, 1,22 mmol) y ácido 3-(etiltio)fenilborónico (291 mg, 1,6 mmol) en forma de un líquido incoloro. **Intermedio 67: 2'-cloro-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (280 mg) se preparó a partir de 4-bromo-3-fluoroanilina (227 mg, 1,2 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (290 mg, 1,6 mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

Intermedio 68: 3-fluoro-3'-propoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (280 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina (390 mg, 1,6 mmol) y ácido 3-propoxifenilborónico (369 mg, 2 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 69: 3'-propoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (280 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (300 mg, 1,7 mmol) y ácido 3-propoxifenilborónico (408 mg, 2,3 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 70: 3'-(etiltio)-2-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (430 mg) se preparó a partir de 4-bromo-3-fluoroanilina (300 mg, 1,6 mmol) y ácido 3-(etiltio)fenilborónico (370 mg, 2,0 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 71: 3,5-difluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-amina: El compuesto del título (89 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (80 mg, 0,38 mmol) y ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilborónico (108 mg, 0,5 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 72: 3'-etil-3,5-difluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (89 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (100 mg, 0,48 mmol) y 3-etilfenilborónico (99 mg, 0,6 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 73: 2'-clorobifenil-4-amina: El compuesto del título (176 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (300 mg, 1,74 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (354 mg, 2,26 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

Intermedio 74: 3'-metoxibifenil-4-amina: El compuesto del título (58 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (300 mg, 1,74 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (344 mg, 2,26 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 75: 3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-amina: El compuesto del título (280 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (300 mg, 1,74 mmol) y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (466 mg, 2,26 mmol) en forma de un líquido de color amarillo pálido. **Intermedio 76: 3'-(etiltio)-2,6-difluorobifenil-4-amina:** El compuesto del título (500 mg) se preparó a partir de 4-bromo-3,5-difluoroanilina (300 mg, 1,74 mmol) y ácido 3-(etiltio)fenilborónico (340 mg, 1,86 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 77: 3'-etilbifenil-4-amina: El compuesto del título (300 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (270 mg, 1,56 mmol) y ácido 3-etilfenilborónico (300 mg, 2,04 mmol) en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 78: 3'-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (250 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoroanilina (300 mg, 1,23 mmol) y ácido 3-butoxifenilborónico (310 mg, 1,59 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 79: 3'-butoxi-3-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (170 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina (240 mg, 1,26 mmol) y ácido 3-butoxifenilborónico (310 mg, 1,59 mmol) en forma de

un líquido de color amarillo.

Intermedio 80: 3'-ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (230 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina (1 g, 5,26 mmol) y ácido 3-isopropoxifenilborónico (1,8 g, 6,84 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

5 **Intermedio 81: 3'-ciclopropoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (98 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (1 g, 5,81 mmol) y ácido 3-isopropoxifenilborónico (1,96 g, 7,55 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

10 **Intermedio 82: 3'-butoxi-3-fluorobifenil-4-amina:** El compuesto del título (84 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (200 mg, 1,16 mmol) y ácido 3-butoxifenilborónico (293 mg, 1,5 mmol) en forma de un líquido de color amarillo.

Intermedio 83: 3'-butoxi-2-fluorobifenil-4-amina: El compuesto del título (241 mg) se preparó a partir de 4-bromo-3-fluoroanilina (200 mg, 1,05 mmol) y ácido 3-butoxifenilborónico (265 mg, 1,4 mmol) en forma de un líquido incoloro.

15 **Intermedio 84: 3'-butoxi-2,6-difluorobifenil-4-amina:** El compuesto del título (172 mg) se preparó a partir de 4-bromo-3,5-difluoroanilina (200 mg, 1 mmol) y ácido 3-butoxifenil borónico (242 mg, 1,2 mmol) en forma de un líquido incoloro.

20 **Intermedio 85: 3-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol:** El compuesto del título (500 mg) se preparó en forma de un líquido viscoso incoloro usando el procedimiento seguido para el intermedio **64** a partir de bromuro de propil magnesio generado a partir de propilo (16,2 ml, 176,96 mmol) y magnesio (4,3 g, 176,96 mmol) en éter (50 ml), 5-bromoisatin (5 g, 22,12 mmol), THF (20 ml), sulfuro de dimetil-borano 2 M en THF (10 ml, 19,65 mmol), bis(pinacolato)diboro (600 mg, 2,3 mmol), acetato potásico (600 mg, 2,3 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (44 mg, 0,03 mmol) y dioxano (10 ml).

25 **Intermedio 86: 2,6-difluoro-4-(3-propil-1H-indol-5-il)anilina:** El compuesto del título (240 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (400 mg, 1,55 mmol) y el intermedio **85** (500 mg, 2,11 mmol) en forma de un líquido gomoso incoloro.

Intermedio 87: 2-cloro-4-(3-etil-1H-indol-5-il)-6-fluoroanilina: El compuesto del título (60 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (300 mg, 1,1 mmol) y el intermedio **64** (316 mg, 1,42 mmol) en forma de un líquido viscoso de color pardo.

30 **Intermedio 88: 2'-cloro-3-fluoro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (134 mg) se preparó a partir de 4-bromo-2-fluoroanilina (150 mg, 0,79 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (191 mg, 1,02 mmol) en forma de un líquido incoloro.

35 **Intermedio 89: 2'-cloro-5'-metoxibifenil-4-amina:** El compuesto del título (154 mg) se preparó a partir de 4-bromoanilina (150 mg, 0,87 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenil borónico (211 mg, 1,13 mmol) en forma de un líquido viscoso incoloro.

Procedimiento general para la formación de amida:

Procedimiento 1

40 Se disolvieron una solución de un anhídrido (1,3 equiv.) y una amina (1 equiv.) en dioxano y se calentaron durante una noche. El dioxano se evaporó y el residuo resultante se disolvió en AcOEt y se extrajo en una solución ac. 2 N de NaHCO₃. La capa acuosa se acidificó con HCl ac. 2 N para obtener un sólido, que se filtró y se secó para dar la amida deseada.

45 Los ejemplos 1-11, 14, 16-17 y 20 se sintetizaron usando el procedimiento general 1.

Procedimiento 2

50 Una amina (1 equiv.) se disolvió en tolueno y se añadió en porciones un anhídrido (1 equiv.) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. El producto solidificado se filtró, se lavó con HCl ac. 2 N y se secó al vacío para obtener el producto deseado.

Los Ejemplos 12 y 13 se sintetizaron usando el procedimiento general 2.

Procedimiento 3

55 Una amina (1 equiv.) se disolvió en ácido acético y se añadió un anhídrido (2 equiv.), y la mezcla se agitó a TA durante una noche. El sólido que se eliminó por separación se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío

para obtener el producto deseado.

Los Ejemplos 15, 18, 19, 21-35, 38-71 y 73-100 se prepararon usando el procedimiento general 3.

5 Ejemplo 1

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (52 mg) se obtuvo a partir del intermedio 1 (150 mg, 0,64 mmol) y anhídrido ftálico (189 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 168-173°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,83 (d, *J* 7,4, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,39 (t, *J* 7,9, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,98 (d, *J* 6,8, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 381,55 ([*M*-H]⁻).

Ejemplo 2

15

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)bencenosulfónico:

El compuesto del título (64 mg) se obtuvo a partir del intermedio 1 (150 mg, 0,64 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 2-sulfobenzoico (235 mg) en forma de un sólido de color pardo. P.F.: 97-102°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,48 (s, 1H), 7,92 (d, *J* 7,1, 1H), 7,80 (d, *J* 7, 1H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,38 (t, *J* 7,8, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 6,97 (d, *J* 8,1, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 417,6 ([*M*-H]⁻).

Ejemplo 3

Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (48 mg) se obtuvo a partir del intermedio 3 (100 mg, 0,5 mmol) y anhídrido ftálico (147 mg, 1 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 194-199°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,17 (s a, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,88 (d, *J* 2, 1H), 8,22 (dd, *J* 2,2, 8,7, 1H), 7,97 (d, *J* 8,7, 1H), 7,90 (d, *J* 7, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,38 (t, *J* 8, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H). MS (m/z): 347,30 ([*M*-H]⁻).

Ejemplo 4

Ácido 2-(3'-etoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

35

El compuesto del título (26 mg) se obtuvo a partir del intermedio 4 (100 mg, 0,5 mmol) y anhídrido ftálico (128 mg, 1 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 151-157°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,06 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,95 (t, *J* 8,5, 1H), 7,89 (d, *J* 7,7, 1H), 7,68-7,52 (m, 5H), 7,35 (t, *J* 7,9, 1H), 7,25 (d, *J* 8,2, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,92 (d, *J* 8,4, 1H), 4,10 (c, *J* 7, 2H), 1,34 (t, *J* 7, 3H). MS (m/z): 379,24 ([*M*]⁻).

40

Ejemplo 5

Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (15 mg) se obtuvo a partir del intermedio 5 (100 mg, 0,43 mmol) y anhídrido ftálico (118 mg, 0,86 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 136-141°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,83 (d, *J* 7,4, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,37 (t, *J* 7,9, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* 1,7, 8,3, 1H), 4,11 (c, *J* 7, 2H), 1,34 (t, *J* 7, 3H). MS (m/z): 395,81 ([*M*-H]⁻).

50 Ejemplo 6

Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico:

El compuesto del título (270 mg) se obtuvo a partir del intermedio 1 (150 mg, 0,64 mmol) y ácido 2,3-pirazinadicarboxílico (190 mg, 1,26 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 180,1-183,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,82 (s a, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,92 (d, *J* 5,7, 2H), 7,59 (d, *J* 9,1, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,00 (d, *J* 8, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 384,05 ([*M*-H]⁻).

Ejemplo 7

Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico:

El compuesto del título (84 mg) se obtuvo a partir del intermedio **5** (100 mg, 0,4 mmol) y ácido 2,3-pirazinadicarboxílico (120 mg, 0,8 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 133,4-137,3°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,76 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,92 (dd, J 2,3, 7,7, 2H), 7,58 (d, J 9,2, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,98 (d, J 8, 1H), 4,11 (c, J 6,9, 2H), 1,35 (t, J 6,9, 3H). MS (m/z): 398,19 ([M-H]⁻).

Ejemplo 8

10

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (110 mg) se obtuvo a partir del intermedio **6** (140 mg, 0,59 mmol) y anhídrido ftálico (170 mg, 1,17 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 143,5-145,1°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,06 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,85 (d, J 7,6, 1H), 7,67 (t, J 7,3, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,28 (d, J 8,4, 2H). MS (m/z): 386,15 ([M-H]⁻).

Ejemplo 9**20 Ácido 3-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]pirazin-2-carboxílico:**

El compuesto del título (42 mg) se obtuvo a partir del intermedio **9** (65 mg, 0,21 mmol) y ácido 2,3-pirazinadicarboxílico (62 mg, 0,42 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 142-144,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,77 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,92 (dd, J 2,4, 7,7, 2H), 7,60 (d, J 9,2, 2H), 7,48 (d, J 7,3, 2H), 7,44-7,32 (m, 6H), 7,07 (d, J 6,5, 1H), 5,20 (s, 2H). MS (m/z): 460,28 ([M-H]⁻).

Ejemplo 10**Ácido 2-(3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

30

El compuesto del título (85 mg) se obtuvo a partir del intermedio **7** (100 mg, 0,48 mmol) y anhídrido ftálico (144 mg, 0,86 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 161,2-165,7°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,76 (d, J 7,4, 2H), 7,65 (d, J 8,2, 1H), 7,62-7,48 (m, 6H), 7,43 (d, J 7,2, 1H). MS (m/z): 352,06 ([M-H]⁻).

35

Ejemplo 11**Ácido 3-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico:**

El compuesto del título (30 mg) se obtuvo a partir del intermedio **10** (100 mg, 0,38 mmol) y ácido 2,3-pirazinadicarboxílico (112 mg, 0,75 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 148-153°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,74 (s a, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,93 (dd, J 2,3, 6,4, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, J 10,7, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,98 (dd, J 1,8, 8,1, 1H), 4,12 (c, J 6,9, 2H), 1,34 (t, J 6,9, 3H). MS (m/z): 414,01 ([M-H]⁻).

45

Ejemplo 12**Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (15 mg) se obtuvo a partir del intermedio **8** (100 mg, 0,34 mmol) y anhídrido ftálico (50 mg, 0,34 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 148,2-151,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,07 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,83 (t, J 6,2, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 6H), 7,42 (d, J 8,8, 1H). MS (m/z): 436,13 ([M-H]⁻).

55 Ejemplo 13**Ácido 2-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (12 mg) se obtuvo a partir del intermedio **9** (100 mg, 0,32 mmol) y anhídrido ftálico (47 mg,

0,32 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 140,3-143,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 4H), 7,48 (d, J 7,2, 2H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,05 (dd, J 2, 7,7, 1H), 5,20 (s, 2H). MS (m/z): 457,83 ([M-H]⁻).

5 Ejemplo 14

Ácido 4,5-dicloro-2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (42 mg) se obtuvo a partir del intermedio **10** (100 mg, 0,38 mmol) y anhídrido ftálico (160 mg, 0,75 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 260-265°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 15,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J 11, 1H), 7,36 (t, J 7,8, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,95 (dd, J 1,8, 8,1, 1H), 4,12 (d, J 7, 2H), 1,34 (t, J 7, 3H). MS (m/z): 481,02 ([M-H]⁻).

Ejemplo 15

15

Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (86 mg) se obtuvo a partir del intermedio **10** (145 mg, 0,55 mmol) y anhídrido ftálico (160 mg, 1,1 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 135-140°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,6, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 4H), 7,38 (t, J 7,8, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, J 2, 8,1, 1H), 4,12 (c, J 6,9, 2H), 1,35 (t, J 6,9, 3H). MS (m/z): 412,05 ([M-H]⁻).

Ejemplo 16

25 Ácido 4,5-dicloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (95 mg) se obtuvo a partir del intermedio **1** (100 mg, 0,42 mmol) y 5,6-dicloroisobenzofuran-1,3-diona (182 mg, 0,84 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 158,6-162,2°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,58 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,57 (d, J 9,1, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (t, J 7,9, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 6,98 (dd, J 1,9,6,9, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 451,24 ([M-H]⁻).

Ejemplo 17

35 Ácido 4,5-dicloro-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

35

El compuesto del título (87 mg) se obtuvo a partir del intermedio **5** (100 mg, 0,42 mmol) y 5,6-dicloroisobenzofuran-1,3-diona (173 mg, 0,8 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 190,1-192,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,58 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, J 9,2, 2H), 7,37 (t, J 7,9, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, J 1,8, 8,1, 1H), 4,11 (c, J 7, 2H), 1,34 (t, J 7, 3H). MS (m/z): 464,92 ([M-H]⁻).

40

Ejemplo 18

Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

45 El compuesto del título (20 mg) se obtuvo a partir del intermedio **11** (150 mg, 0,56 mmol) y anhídrido ftálico (165 mg, 1,12 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 163-168°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,0 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,80 (d, J 7,5, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,60 (t, J 7,5, 1H), 7,40 (t, J 7,9, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,99 (d, J 7,5, 1H), 3,84 (s, 3H). MS (m/z): 415,15 ([M-H]⁻).

50 Ejemplo 19

Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

55 El compuesto del título (38 mg) se obtuvo a partir del intermedio **12** (100 mg, 0,36 mmol) y anhídrido ftálico (105 mg, 0,72 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 144-148°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,5, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70-7,57 (m, 4H), 7,38 (t, J 7,7, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,98 (d, J 8,1, 1H), 4,02 (t, J 6,5, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 0,99 (t, J 7,4, 3H). MS (m/z): 426,05 ([M-H]⁻).

Ejemplo 20

Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (15 mg) se obtuvo a partir del intermedio **13** (100 mg, 0,34 mmol) y anhídrido ftálico (100 mg, 0,68 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 163-167°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,83 (d, *J* 7,6, 1H), 7,70-7,58 (m, 5H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H). MS (m/z): 386,15 ([*M*-H]).

Ejemplo 21

10

Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (30 mg) se obtuvo a partir del intermedio **14** (150 mg, 0,53 mmol) y anhídrido ftálico (157 mg, 1,06 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 135,9-138,2°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,0 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,80 (d, *J* 7,3, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,38 (t, *J* 7,9, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 4,12 (c, *J* 7, 2H), 1,34 (t, *J* 7, 3H). MS (m/z): 429,30 ([*M*-H]).

Ejemplo 22**20 Ácido 2-[3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico**

El compuesto del título (124 mg) se obtuvo a partir del intermedio **15** (100 mg, 0,44 mmol) y anhídrido ftálico (130 mg, 0,9 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 128,3-132,1°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,07 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,99 (t, *J* 8,3, 1H), 7,88 (d, *J* 7,4, 1H), 7,77 (d, *J* 8, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69-7,52 (m, 6H), 7,37 (d, *J* 8,2, 1H). MS (m/z): 417,86 ([*M*-H]).

Ejemplo 23**30 Ácido 2-[2'-fluoro-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

30

El compuesto del título (82 mg) se obtuvo a partir del intermedio **16** (100 mg, 0,36 mmol) y anhídrido ftálico (109 mg, 0,72 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 142,2-148,1°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,08 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,03 (d, *J* 8,2, 1H), 7,90 (d, *J* 7,8, 1H), 7,68 (t, *J* 7,5, 1H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H). MS (m/z): 418,00 ([*M*-H]).

35

Ejemplo 24**Ácido 2-(3,5-dicloro-2'-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

40 El compuesto del título (78 mg) se obtuvo a partir del intermedio **17** (100 mg, 0,39 mmol) y anhídrido ftálico (115 mg, 0,78 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 185,4-193,6°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,81 (d, *J* 7,4, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,72-7,58 (m, 4H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H). MS (m/z): 402,11 ([*M*-H]).

45 Ejemplo 25**Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

50 El compuesto del título (64 mg) se obtuvo a partir del intermedio **18** (100 mg, 0,38 mmol) y anhídrido ftálico (112 mg, 0,76 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 122-125°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,83 (d, *J* 7,5, 1H), 7,66 (t, *J* 7,3, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,37 (t, *J* 7,8, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* 2,1, 8,2, 1H), 4,76 (septet, *J* 6,0, 1H), 1,28 (d, *J* 6, 6H). MS (m/z): 410,02 ([*M*-H]).

Ejemplo 26

55

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (68 mg) se obtuvo a partir del intermedio **19** (100 mg, 0,38 mmol) y anhídrido ftálico (112 mg, 0,76 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 128,6-132,1°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,05

(s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,7, 1H), 7,66 (t, J 7,4, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,37 (t, J 7,8, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, J 2, 8,1, 1H), 4,01 (t, J 6,5, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 0,99 (t, J 7,4, 3H). MS (m/z): 410,16 ([M-H]).

Ejemplo 27

5

Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (110 mg) se obtuvo a partir del intermedio **20** (100 mg, 0,39 mmol) y 5,6-dicloroisobenzofuran-1,3-diona (169 mg, 0,78 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 202,3-206,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,60 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 5H). MS (m/z): 471,69 ([M-H]).

Ejemplo 28

15 Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (51 mg) se obtuvo a partir del intermedio **5** (100 mg, 0,4 mmol) y 4,7-dicloroisobenzofuran-1,3-diona (173 mg, 0,8 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 126,9-131,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,96 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,55 (d, J 9,1, 2H), 7,38 (t, J 7,9, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, J 1,7, 12,2, 1H), 4,12 (c, J 7, 2H), 1,34 (t, J 7, 3H).

Ejemplo 29

Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

25

El compuesto del título (39 mg) se obtuvo a partir del intermedio **21** (90 mg, 0,31 mmol) y anhídrido ftálico (90 mg, 0,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 128-130°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,9, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 4H), 7,37 (t, J 7,9, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 4,06 (t, J 6,4, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,45 (h, J 7,5, 2H), 0,94 (t, J 7,4, 3H). MS (m/z): 440,19 ([M-H]).

30

Ejemplo 30

Ácido 4,5-dicloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

35 El compuesto del título (150 mg) se obtuvo a partir del intermedio **6** (100 mg, 4,18 mmol) y 5,6-dicloroisobenzofuran-1,3-diona (181 mg, 8,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 202-205,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,61 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,30 (d, J 8,5, 2H). MS (m/z): 455,94 ([M-H]).

40 Ejemplo 31

Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

45 El compuesto del título (150 mg) se obtuvo a partir del intermedio **22** (100 mg, 4,18 mmol) y 5,6-dicloroisobenzofuran-1,3-diona (181 mg, 8,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 202-205,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,4, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70-7,57 (m, 4H), 7,38 (t, J 7,8, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,99 (dd, J 1,7, 8,2, 1H), 3,83 (d, J 6,5, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,00 (d, J 6,7, 6H). MS (m/z): 439,84 ([M-H]).

50 Ejemplo 32

Ácido 2-(2',3,5-trifluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

55 El compuesto del título (72 mg) se obtuvo a partir del intermedio **23** (100 mg, 0,44 mmol) y anhídrido ftálico (130 mg, 0,88 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 152,2-156,3°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,06 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,6, 1H), 7,70-7,56 (m, 4H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H). MS (m/z): 369,91 ([M-H]).

Ejemplo 33

Ácido 2-(2',3,5-triclorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (20 mg) se obtuvo a partir del intermedio **24** (100 mg, 0,37 mmol) y anhídrido ftálico (130 mg, 0,88 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 182-185°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,2, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 4H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H). MS (m/z): 419,61 ([M-H]).

Ejemplo 34

10

Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (34 mg) se obtuvo a partir del intermedio **25** (100 mg, 0,36 mmol) y anhídrido ftálico (106 mg, 0,72 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 112,6-116,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,5, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,37 (t, J 7,8, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,98 (d, J 8,2, 1H), 3,84 (d, J 6,5, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,00 (d, J 6,7, 6H). MS (m/z): 423,95 ([M-H]).

Ejemplo 35**20 Ácido 2-(3'-butoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (32 mg) se obtuvo a partir del intermedio **26** (100 mg, 0,36 mmol) y anhídrido ftálico (106 mg, 0,72 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 119,3-123,3°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,4, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,37 (t, J 7,9, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, J 1,6, 8, 1H), 4,05 (t, J 6,4, 2H), 1,72 (c, J 6,4, 2H), 1,47 (h, J 7,5, 2H), 0,94 (t, J 7,3, 3H). MS (m/z): 423,88 ([M-H]).

Ejemplo 36**30 N-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida:**

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,86 ml, 9,8 mmol) y dos gotas de DMF a una solución de ácido 2-(metoxicarbonil)benzoico (590 mg, 3,27 mmol) en diclorometano (10 ml), se enfriaron a 0°C y se agitaron a TA durante 30 min. Después de 30 min, el disolvente se eliminó para obtener 2-(cloroformil)benzoato de metilo (cuantitativo). Se añadió una solución de este intermedio (401 mg, 2,03 mmol) en diclorometano a una solución del intermedio **10** (540 mg, 2,03 mmol) y piridina (0,19 ml, 2,43 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C y se agitó a TA durante 30 min. El tratamiento (CH₂Cl₂/H₂O) y la purificación dieron 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoato de metilo (250 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Se añadió borohidruro de litio (20 mg, 0,94 mmol) a una solución de este producto (200 mg, 0,47 mmol) en THF (5 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El tratamiento (EtOAc/NH₄Cl ac. al 10% y después H₂O) y la purificación proporcionaron el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 139,2-141,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,22 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73-7,60 (m, 3H), 7,54 (t, J 6,7, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, J 1,8, 8,1, 1H), 5,32 (t, J 5,6, 1H), 4,72 (d, J 5,6, 2H), 4,12 (c, J 7, 2H), 1,35 (t, J 7, 3H).

45 Ejemplo 37**N-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida:**

Una solución de 2-(cloroformil)benzoato de metilo (preparada como se describe en el ejemplo **37**, 361 mg, 2,0 mmol) en diclorometano se añadió lentamente a una solución del intermedio **5** (500 mg, 2,0 mmol) y piridina (0,19 ml, 2,43 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó a 0°C y se agitó a TA durante 30 min. El tratamiento (CH₂Cl₂/H₂O) y la purificación dieron 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoato de metilo (212 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se añadió borohidruro de litio (21 mg, 0,96 mmol) a una solución de este intermedio (200 mg, 0,48 mmol) en THF (3 ml) al 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El tratamiento (EtOAc/NH₄Cl ac. al 10% y después H₂O) y la purificación dieron el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 94,8-99,1°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,16 (s, 1H), 7,64 (d, J 7,8, 1H), 7,61-7,51 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, J 2, 7,6, 1H), 5,31 (t, J 5,6, 1H), 4,70 (d, J 5,6, 2H), 4,11 (c, J 7, 2H), 1,35 (t, J 7, 3H).

Ejemplo 38**Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6-fluorobenzoico:**

5 El compuesto del título (20 mg) se obtuvo a partir del intermedio **10** (100 mg, 0,38 mmol) y 4-fluoroisobenzofuran-1,3-diona (125 mg, 0,75 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 156,3-158,2°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,42 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,97 (d, J 7,6, 1H), 4,12 (t, J 7, 2H), 1,33 (c, J 7, 3H).

10 Ejemplo 39**Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (38 mg) se obtuvo a partir del intermedio **27** (150 mg, 0,6 mmol) y anhídrido ftálico (176 mg, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 153-156,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,87-7,73 (m, 5H), 7,69-7,55 (m, 4H), 7,43 (d, J 7,6, 1H). MS (m/z): 451,95 ([M-H]).

Ejemplo 40**20 Ácido 2-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (134 mg) se obtuvo a partir del intermedio **29** (160 mg, 0,65 mmol) y anhídrido ftálico (193 mg, 1,3 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 176,2-180,6°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,98 (s a, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,79 (d, J 7,6, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,45 (d, J 7, 2H), 7,40 (t, J 7, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,90 (d, J 9,4, 2H), 5,14 (s, 2H).

Ejemplo 41**Ácido 2-[3'-(ciclopentiloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

30 El compuesto del título (38 mg) se obtuvo a partir del intermedio **32** (150 mg, 0,6 mmol) y anhídrido ftálico (176 mg, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 153-156,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,62-7,49 (m, 4H), 7,36 (t, J 8, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,95 (dd, J 2, 8,1, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H). MS (m/z): 436,13 ([M-H]).

Ejemplo 42**Ácido 2-(3-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

40 El compuesto del título (38 mg) se obtuvo a partir del intermedio **33** (100 mg, 0,33 mmol) y anhídrido ftálico (96 mg, 0,65 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 122-126°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,4, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 4H), 7,37 (t, J 7,6, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,95 (dd, J 2,2, 8,1, 1H), 5,00-4,93 (s, 1H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,63-1,54 (m, 2H). MS (m/z): 452,16 ([M-H]).

45

Ejemplo 43**Ácido 2-[3'-(difluorometoxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

50 El compuesto del título (36 mg) se obtuvo a partir del intermedio **34** (40 mg, 0,15 mmol) y anhídrido ftálico (43 mg, 0,29 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 148,2-150,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,7, 1H), 7,69-7,51 (m, 8H), 7,36 (t, J 7,4, 1H), 7,22 (dd, J 1,8, 9,7, 1H).

Ejemplo 44

55

Ácido 2-[3-cloro-3'-(difluorometoxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:

El compuesto del título (41 mg) se obtuvo a partir del intermedio **35** (40 mg, 0,14 mmol) y anhídrido ftálico (41 mg, 0,28 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 156,5-159,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03

(s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 5H), 7,54 (t, J 6,1, 1H), 7,37 (t, J 7,4, 1H), 7,22 (dd, J 1,8, 7,8, 1H).

Ejemplo 45

5

Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (41 mg) se obtuvo a partir del intermedio **36** (40 mg, 0,15 mmol) y anhídrido ftálico (44 mg, 0,3 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 167-172°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,06 (s, 10 1H), 10,23 (s, 1H), 7,85 (d, J 7,6, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J 8,6, 1H), 7,29 (d, J 8,3, 2H), 7,08-7,00 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 46

15 Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (37 mg) se obtuvo a partir del intermedio **37** (40 mg, 0,15 mmol) y anhídrido ftálico (46 mg, 0,31 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 166,2-167,8°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,6, 1H), 7,70-7,52 (m, 5H), 7,23 (d, J 9,8, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 (d, J 10,8, 1H), 20 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 47

Ácido 2-[4-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico:

25

El compuesto del título (37 mg) se obtuvo a partir del intermedio **38** (40 mg, 0,15 mmol) y anhídrido ftálico (46 mg, 0,31 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 166,2-167,8°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,83 (d, J 5,9, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,47 (d, J 9,2, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (dd, J 1,5, 8,2, 1H), 7,01 (d, J 8,1, 1H), 6,07 (s, 2H).

30

Ejemplo 48

Ácido 2-[4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-cloro-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico:

35 El compuesto del título (23 mg) se obtuvo a partir del intermedio **39** (50 mg, 0,19 mmol) y anhídrido ftálico (55 mg, 0,38 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 182-184,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,00 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,81 (d, J 7,5, 1H), 7,68-7,56 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (dd, J 1,4, 9,4, 1H), 7,01 (d, J 8,1, 1H), 6,08 (s, 2H).

40 Ejemplo 49

Ácido 2-(3,5-difluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (23 mg) se obtuvo a partir del intermedio **40** (50 mg, 0,19 mmol) y anhídrido ftálico (55 mg, 0,38 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 182-184,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,58 (t, J 7,1, 2H), 7,52 (d, J 9,3, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,04 (d, J 9, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 50

50

Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (35 mg) se obtuvo a partir del intermedio **41** (40 mg, 0,14 mmol) y anhídrido ftálico (44 mg, 0,28 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 164-166°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 55 1H), 10,25 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,73 (d, J 11,2, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,24 (d, J 9,9, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 (d, J 10,8, 1H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 51

Ácido 2-(3,3'-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (41 mg) se obtuvo a partir del intermedio **42** (40 mg, 0,14 mmol) y anhídrido ftálico (44 mg, 0,28 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 159,6-161,2°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,9, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, J 10,7, 1H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 52**10 Ácido 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (46 mg) se obtuvo a partir del intermedio **43** (50 mg, 0,2 mmol) y anhídrido ftálico (59 mg, 0,40 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 176-177,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J 7,6, 1H), 7,43 (d, J 9,2, 2H), 6,84 (d, J 8,3, 1H), 4,57 (t, J 8,7, 2H), 3,23 (t, J 8,6, 2H).

Ejemplo 53**Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (44 mg) se obtuvo a partir del intermedio **44** (40 mg, 0,15 mmol) y anhídrido ftálico (44 mg, 0,30 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 177-179°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,6, 1H), 7,69-7,55 (m, 6H), 7,50 (d, J 8,2, 1H), 6,85 (d, J 8,4, 1H), 4,58 (t, J 8,8, 2H), 3,23 (t, J 8,8, 2H).

Ejemplo 54**Ácido 2-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (16 mg) se obtuvo a partir del intermedio **45** (25 mg, 0,09 mmol) y anhídrido ftálico (27 mg, 0,18 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 276,4-277,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,2, 1H), 7,79 (d, J 9, 1H), 7,68-7,57 (m, 6H), 3,98 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 55**Ácido 2-(3'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (37 mg) se obtuvo a partir del intermedio **46** (35 mg, 0,13 mmol) y anhídrido ftálico (39 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 171-175°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,7, 1H), 7,70-7,55 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 56**Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (24 mg) se obtuvo a partir del intermedio **47** (30 mg, 0,1 mmol) y anhídrido ftálico (31 mg, 0,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 179,6-182,1°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,0 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,7, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,04 (d, J 8,8, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 57**Ácido 2-(2',3-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (54 mg) se obtuvo a partir del intermedio **48** (30 mg, 0,1 mmol) y anhídrido ftálico (30 mg, 0,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 165-167°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,4, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, J 10, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 58**Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

5 El compuesto del título (23 mg) se obtuvo a partir del intermedio **49** (30 mg, 0,1 mmol) y anhídrido ftálico (38 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 173,4-176,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,7, 1H), 7,67 (t, J 7,1, 1H), 7,60 (t, J 8, 2H), 7,41 (d, J 8,6, 2H), 7,27 (t, J 9,5, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

10 Ejemplo 59**Ácido 2-(4'-cloro-3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

15 El compuesto del título (42 mg) se obtuvo a partir del intermedio **50** (80 mg, 0,3 mmol) y anhídrido ftálico (85 mg, 0,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 156,1-158,3°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,84 (d, J 12,6, 2H), 7,70-7,57 (m, 4H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J 8,1, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 60

20

Ácido 2-(3,4'-dicloro-5-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

25 El compuesto del título (63 mg) se obtuvo a partir del intermedio **51** (80 mg, 0,27 mmol) y anhídrido ftálico (83 mg, 0,55 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 147,6-150,4°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,73 (d, J 7,8, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,51 (d, J 8,1, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J 6,5, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 61**30 Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

35 El compuesto del título (40 mg) se obtuvo a partir del intermedio **52** (70 mg, 0,26 mmol) y anhídrido ftálico (76 mg, 0,52 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 160,1-163,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,3, 1H), 7,70-7,51 (m, 5H), 7,28 (d, J 9,5, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 62**Ácido 2-(3,4',5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

40

El compuesto del título (60 mg) se obtuvo a partir del intermedio **53** (200 mg, 0,79 mmol) y anhídrido ftálico (230 mg, 1,58 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 125,6-128,8°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 4H), 7,50 (d, J 8, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

45

Ejemplo 63**Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1*H*-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico:**

50 El compuesto del título (84 mg) se obtuvo a partir del intermedio **54** (66 mg, 0,25 mmol) y anhídrido ftálico (75 mg, 0,51 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 182-186,5°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,3, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,52 (d, J 9,3, 2H), 7,45 (d, J 8,5, 1H), 7,40 (d, J 8,4, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

55 Ejemplo 64**Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (38 mg) se obtuvo a partir del intermedio **55** (50 mg, 0,19 mmol) y anhídrido ftálico (57 mg,

0,39 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 179-184°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,79 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,3, 1H), 7,73 (d, J 7,3, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 4H), 7,53 (d, J 8,7, 1H), 6,02 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H).

5 Ejemplo 65

Ácido 2-(3-cloro-3'-etil-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (38 mg) se obtuvo a partir del intermedio **56** (50 mg, 0,19 mmol) y anhídrido ftálico (57 mg, 0,39 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 179-184°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s a, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,7, 1H), 7,74-7,54 (m, 7H), 7,39 (t, J 7,6, 1H), 7,27 (d, J 7,6, 1H), 2,68 (c, J 7,6, 2H), 1,23 (t, J 7,6, 3H).

Ejemplo 66

15

Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (54 mg) se obtuvo a partir del intermedio **57** (60 mg, 0,21 mmol) y anhídrido ftálico (63 mg, 0,42 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 160-163°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,70-7,55 (m, 4H), 7,51 (d, J 10, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,14 (c, J 6,8, 2H), 1,37 (t, J 6,8, 3H).

Ejemplo 67

Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico:

El compuesto del título (54 mg) se obtuvo a partir del intermedio **58** (60 mg, 0,21 mmol) y anhídrido ftálico (63 mg, 0,42 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 147-151°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,82 (d, J 7,5, 1H), 7,68-7,53 (m, 5H), 7,29 (d, J 2,1, 1H), 7,24 (dd, J 2,1, 8,4, 1H), 6,94 (d, J 8,4, 1H), 4,28 (s, 4H).

Ejemplo 68

Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:

35

El compuesto del título (21 mg) se obtuvo a partir del intermedio **59** (80 mg, 0,25 mmol) y anhídrido ftálico (74 mg, 0,5 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 133-137°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,72 (d, J 10,5, 1H), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,15-7,06 (m, 1H), 4,88 (c, J 9,3, 2H).

40

Ejemplo 69

Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (82 mg) se obtuvo a partir del intermedio **60** (150 mg, 0,69 mmol) y anhídrido ftálico (200 mg, 1,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 141-143°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,87 (d, J 7,5, 1H), 7,70-7,50 (m, 5H), 7,37 (t, J 7,9, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,94 (d, J 6,1, 1H), 3,82 (s, 3H).

50 Ejemplo 70

Ácido 2-(3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (82 mg) se obtuvo a partir del intermedio **61** (150 mg, 0,69 mmol) y anhídrido ftálico (200 mg, 1,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 141-143°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,87 (d, J 7,6, 1H), 7,76 (d, J 8,6, 2H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,33 (t, J 7,9, 1H), 7,20 (d, J 7,8, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,87 (dd, J 2,1, 8,0, 1H), 4,07 (c, J 7, 2H), 1,34 (t, J 7, 2H).

Ejemplo 71

Ácido 2-[3'-(etiltio)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:

El compuesto del título (65 mg) se obtuvo a partir del intermedio **62** (150 mg, 0,69 mmol) y anhídrido ftálico (200 mg, 1,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 137,8-142,1°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,6, 1H), 7,70-7,52 (m, 7H), 7,42 (t, J 7,7, 1H), 7,34 (d, J 7,6, 1H), 3,08 (c, J 7,3, 2H), 1,26 (t, J 7,3, 3H). MS (m/z): 413,80 ([M+H]⁺).

Ejemplo 72**Ácido 2-[3'-(etilsulfinil)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

Se añadió oxona (241 mg, 0,39 mmol) a una solución del ejemplo **71** (210 mg, 0,43 mmol) en agua-acetona (1:1, 4,2 ml) y se agitó a TA durante 2 h. El sólido que se formó en la mezcla de reacción se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (95 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J 7,8, 1H), 7,91 (d, J 7,8, 1H), 7,84 (d, J 7,3, 1H), 7,77 (t, J 7,8, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,62-7,56 (m, 2H), 3,41 (c, J 7,3, 2H), 1,13 (t, J 7,3, 3H). MS (m/z): 430,07 ([M+H]⁺).

Ejemplo 73**Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (96 mg) se obtuvo a partir del intermedio **63** (160 mg, 0,61 mmol) y anhídrido ftálico (181 mg, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 125-127°C. MS (m/z): 410,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 74**Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6(5)-metilbenzoico:**

El compuesto del título (75 mg) se obtuvo a partir del intermedio **5** (200 mg, 0,8 mmol) y 4-metilisobenzofuran-1,3-diona (260 mg, 1,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 138-140°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,77 (d, J 7,8, 1H), 7,52 (d, J 9,3, 3H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J 7,9, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 4,11 (c, J 6,9, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (t, J 6,9, 3H). MS (m/z): 410,07 ([M-H]⁻).

Ejemplo 75**Ácido 2-[4-(3-etil-1H-indol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (75 mg) se obtuvo a partir del intermedio **65** (250 mg, 0,992 mmol) y anhídrido ftálico (271 mg, 1,84 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 157,9-160,9°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,3, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,51 (d, J 9,3, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 2,75 (c, J 7,4, 2H), 1,28 (t, J 7,4, 3H). MS (m/z): 418,75 ([M-H]⁻).

Ejemplo 76**Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico:**

El compuesto del título (15 mg) se obtuvo a partir del intermedio **5** (150 mg, 0,6 mmol) y furo[3,4-b]piridin-5,7-diona (180 mg, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color gris. P.F.: 207-210°C. MS (m/z): 399,08 ([M+H]⁺).

Ejemplo 77**Ácido 4-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico:**

El compuesto del título (10 mg) se obtuvo a partir del intermedio **5** (100 mg, 0,4 mmol) y furo[3,4-c]piridin-1,3-diona (119 mg, 0,8 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 219-221°C. MS (m/z): 399,01 ([M+H]⁺). La asignación regioquímica se basa en informes anteriores, por ejemplo, Nailton et. al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, 20(1), 74-77.

Ejemplo 78**Ácido 2-[3'-(etiltilio)-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

5 El compuesto del título (82 mg) se obtuvo a partir del intermedio **66** (280 mg, 0,93 mmol) y anhídrido ftálico (206 mg, 1,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 158-160°C. MS (m/z): 448,29 ([M-H]⁻).

Ejemplo 79**10 Ácido 2-(2'-cloro-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (50 mg) se obtuvo a partir del intermedio **67** (210 mg, 0,83 mmol) y anhídrido ftálico (185 mg, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color gris. P.F.: 185-187°C. MS (m/z): 398,24 ([M-H]⁻).

15 Ejemplo 80**Ácido 2-(3-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (14 mg) se obtuvo a partir del intermedio **68** (170 mg, 0,7 mmol) y anhídrido ftálico (153 mg, 1,03 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 116-119°C. MS (m/z): 394,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 81**Ácido 2-(3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

25 El compuesto del título (60 mg) se obtuvo a partir del intermedio **69** (60 mg, 0,26 mmol) y anhídrido ftálico (58 mg, 0,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 152-154°C. MS (m/z): 376,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 82**30 Ácido 2-[3'-(etiltilio)-2-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (200 mg) se obtuvo a partir del intermedio **70** (430 mg, 1,74 mmol) y anhídrido ftálico (380 mg, 2,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 74-76°C. MS (m/z): 395,72 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 83**Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

40 El compuesto del título (80 mg) se obtuvo a partir del intermedio **71** (88 mg, 0,29 mmol) y anhídrido ftálico (86 mg, 0,58 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 152-156°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,2, 1H), 7,68-7,53 (m, 6H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,87 (c, J 9, 2H).

Ejemplo 84**45 Ácido 2-(3'-etil-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (15 mg) se obtuvo a partir del intermedio **72** (170 mg, 0,73 mmol) y anhídrido ftálico (210 mg, 1,45 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 132-136°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,04 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,83 (d, J 7,3, 1H), 7,69-7,48 (m, 7H), 7,39 (t, J 7,6, 1H), 7,26 (d, J 7,3, 1H), 2,67 (c, J 7,6, 2H), 1,23 (t, J 7,6, 3H).

50

Ejemplo 86**55 Ácido 2-(2'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (223 mg) se obtuvo a partir del intermedio **73** (170 mg, 0,83 mmol) y anhídrido ftálico (185 mg, 1,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 243-247°C. MS (m/z): 352,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 87**Ácido 2-(3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

5 El compuesto del título (223 mg) se obtuvo a partir del intermedio **74** (170 mg, 0,83 mmol) y anhídrido ftálico (185 mg, 1,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 243-247°C. MS (m/z): 348,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 88**10 Ácido 2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (110 mg) se obtuvo a partir del intermedio **75** (280 mg, 1,1 mmol) y anhídrido ftálico (245 mg, 1,66 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 154,4-158,5°C. MS (m/z): 402,2 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 89**Ácido 2-[3'-(etiltio)-2,6-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (50 mg) se obtuvo a partir del intermedio **76** (240 mg, 0,9 mmol) y anhídrido ftálico (200 mg, 1,35 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 162-167°C. MS (m/z): 414,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 90**Ácido 2-(3'-etilbifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

25 El compuesto del título (96 mg) se obtuvo a partir del intermedio **77** (100 mg, 0,5 mmol) y anhídrido ftálico (110 mg, 0,76 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 178-182°C. MS (m/z): 346,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 91

30

Ácido 2-(3'-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (130 mg) se obtuvo a partir del intermedio **78** (180 mg, 0,57 mmol) y anhídrido ftálico (127 mg, 0,86 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 215,5-218,5°C. MS (m/z): 460,18 ([M-H]⁻).

35

Ejemplo 92**Ácido 2-(3'-butoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

40 El compuesto del título (130 mg) se obtuvo a partir del intermedio **79** (170 mg, 0,65 mmol) y anhídrido ftálico (145 mg, 0,98 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 102-105°C. MS (m/z): 406,17 ([M-H]⁻).

Ejemplo 93**45 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico:**

El compuesto del título (50 mg) se obtuvo a partir del intermedio **8** (200 mg, 0,69 mmol) y anhídrido ftálico (150 mg, 1,03 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 158-160°C. MS (m/z): 435,93 ([M-H]⁻).

50 Ejemplo 94**Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (120 mg) se obtuvo a partir del intermedio **80** (100 mg, 0,41 mmol) y anhídrido ftálico (91 mg, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 134,5-137,5°C. MS (m/z): 390,27 ([M-H]⁻).

55

Ejemplo 95**Ácido 2-(3'-ciclopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:**

El compuesto del título (90 mg) se obtuvo a partir del intermedio **81** (98 mg, 0,43 mmol) y anhídrido ftálico (96 mg, 0,65 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 150,2-154,3°C. MS (m/z): 372,14 ([M-H]⁻).

5 Ejemplo 96

Ácido 2-(3'-butoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

El compuesto del título (37 mg) se obtuvo a partir del intermedio **82** (80 mg, 0,33 mmol) y anhídrido ftálico (73 mg, 0,5 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 155-157°C. MS (m/z): 388,38 ([M-H]⁻).

Ejemplo 97

Ácido 2-(3'-butoxi-2-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

15 El compuesto del título (171 mg) se obtuvo a partir del intermedio **83** (240 mg, 0,92 mmol) y anhídrido ftálico (205 mg, 1,3 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 164-167°C. MS (m/z): 406,31 ([M-H]⁻).

Ejemplo 98

Ácido 2-(3'-butoxi-2,6-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico:

20 El compuesto del título (91 mg) se obtuvo a partir del intermedio **84** (170 mg, 0,6 mmol) y anhídrido ftálico (136 mg, 0,9 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. P.F.: 181,1-184,2°C. MS (m/z): 423,95 ([M-H]⁻).

Ejemplo 99

Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-propil-1*H*-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico:

30 El compuesto del título (150 mg) se obtuvo a partir del intermedio **86** (240 mg, 0,84 mmol) y anhídrido ftálico (186 mg, 1,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 76-80°C. ¹H RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J 6,6, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 5H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 2,72 (t, J 7,4, 2H), 1,69 (h, J 7,5, 2H), 0,96 (t, J 7,3, 3H). MS (m/z): 433,13 ([M-H]⁻).

35 Ejemplo 100

Ácido 2-[2-cloro-4-(3-etil-1*H*-indol-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico:

40 El compuesto del título (25 mg) se obtuvo a partir del intermedio **87** (60 mg, 0,21 mmol) y anhídrido ftálico (46 mg, 0,31 mmol) en forma de un sólido de color blanco. P.F.: 98-102°C. MS (m/z): 435,23 ([M-H]⁻).

ENSAYO BIOLÓGICO

45 Las propiedades de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante varios ensayos biológicos y farmacológicos. El ensayo biológico y farmacológico que se puede realizar con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se ilustran a continuación. De manera similar, los compuestos de la presente invención también pueden ensayarse utilizando otros ensayos tales como la estimación de citocinas (IL-17 e interferón gamma) en sangre completa humana y PBMC.

50 Los compuestos de la invención también pueden ensayarse en diversos modelos animales para establecer los diversos potenciales terapéuticos de los compuestos de esta invención.

1. ENSAYOS DE INHIBICIÓN DE DHODH *IN VITRO*

55 Las propiedades de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante varios ensayos biológicos/farmacológicos. El ensayo biológico/farmacológico que se puede realizar con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se ilustran a continuación. De manera similar, los compuestos de la presente invención también pueden ensayarse utilizando otros ensayos tales como la estimación de citocinas (IL-17, interferón gamma, etc.) en sangre completa humana y PBMC.

Ensayo de inhibición de dihidro-orotato deshidrogenasa

La dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) cataliza la reducción de dihidroorotato en orotato durante la biosíntesis de pirimidinas *de novo*. La inhibición de la actividad de DHODH en preparaciones de membrana U937 se midió mediante la reducción conducida por dihidroorotato de 2,6 dicloroindofenol (DCIP).

Las células U937 se homogeneizaron en Tris/HCl 20 mM (pH 7,2) que contenía EDTA 1 mM. Los residuos celulares se eliminaron mediante centrifugación a 2000 x g durante 10 min. Las fracciones de membrana se sedimentaron mediante centrifugación del sobrenadante a 160000 x g durante 1 hora a 4°C y se lavaron con tampón que contenía sacarosa 125 mM y NaCl 150 mM. Después de los lavados, el sedimento se disolvió en Tris/HCl 20 mM que contenía NaCl 150 mM, EDTA 1 mM y octil glucósido al 1% en hielo durante 1 h. La materia particulada se eliminó mediante centrifugación a 100000 x g durante 1 hora a 4°C. Se añadieron extractos (~50 µg de proteína) a una mezcla de ensayo (CoQD 200 µM, dihidroorotato 500 µM, DCIP 75 µM en HEPES 100 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,05%) que contenía inhibidores a las concentraciones deseadas en una placa de 96 pocillos. La mezcla se incubó a 37°C durante 4 h antes de medir el cambio en la absorbancia en un lector de placas (BMG Labtech., Alemania) a 600 nm. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. La CI₅₀ para cada compuesto se determinó basándose en el porcentaje de inhibición de la reducción de dihidroorotato.

20 Resultados:

Tabla 2

Compuesto	h- DHODH % de inhibición		Compuesto	h- DHODH % de inhibición		Compuesto	h- DHODH % de inhibición	
	1 uM	CI50 (nM)		1 uM	CI50 (nM)		1 uM	CI50 (nM)
Teriflunomida [#]	77,16	875,9	Ejemplo 35	86,45	11,85	Ejemplo 70	14,02	
Ejemplo 1	53,27	740,8	Ejemplo 36	-		Ejemplo 71	84,84	53,51
Ejemplo 2	12,18		Ejemplo 37	14,77		Ejemplo 72	16,92	
Ejemplo 3	14,27		Ejemplo 38	27,84		Ejemplo 73*	84,98	28,01
Ejemplo 4	42,95		Ejemplo 39	74,43	177,8	Ejemplo 74*	7,14	
Ejemplo 5	85,70	49,8	Ejemplo 40	-		Ejemplo 75*	100	1,52
Ejemplo 6	2,26		Ejemplo 41	72,16	83,39	Ejemplo 76*	44,05	
Ejemplo 7	4,53		Ejemplo 42	76,91	24,04	Ejemplo 77*	50,22	
Ejemplo 8	85,75	90,03	Ejemplo 43	58,24	180,8	Ejemplo 78*	32,92	
Ejemplo 9	10,33		Ejemplo 44	71,12	90,63	Ejemplo 79*	-	
Ejemplo 10	46,78		Ejemplo 45	96,21	44,09	Ejemplo 80*	47,65	
Ejemplo 11	-		Ejemplo 46	55,97		Ejemplo 81*	11,25	
Ejemplo 12	64,47	204,7	Ejemplo 47	55,19		Ejemplo 82*	57,87	
Ejemplo 13	76,36	150	Ejemplo 48	47,10		Ejemplo 83*	43,56	
Ejemplo 14	52,19		Ejemplo 49	-		Ejemplo 84*	36,61	
Ejemplo 15	75,48	129,2	Ejemplo 50	28,65				
Ejemplo 16	28,04		Ejemplo 51	26,56		Ejemplo 86*	33,61	
Ejemplo 17	50,26		Ejemplo 52	12,82		Ejemplo 87*	30,25	
Ejemplo 18	62,23	294,1	Ejemplo 53	-		Ejemplo 88*	62,18	
Ejemplo 19	82,18	44,65	Ejemplo 54	-		Ejemplo 89	-	
Ejemplo 20	55,37		Ejemplo 55	44,50		Ejemplo 90	29,41	
Ejemplo 21	56,44		Ejemplo 56	1,77		Ejemplo 91	42,39	
Ejemplo 22	41,83		Ejemplo 57	68,11		Ejemplo 92	9,65	
Ejemplo 23	47,16		Ejemplo 58	76,14		Ejemplo 93	10,46	
Ejemplo 24	40,18		Ejemplo 59	34,54		Ejemplo 94	13,86	
Ejemplo 25	60,17		Ejemplo 60	41,77		Ejemplo 95	1,49	
Ejemplo 26	85,34	122	Ejemplo 61	73,73		Ejemplo 96	-	
Ejemplo 27	82,93	147,5	Ejemplo 62	12,37		Ejemplo 97	-	
Ejemplo 28	12,90		Ejemplo 63	76,68	22,0	Ejemplo 98	30,97	
Ejemplo 29	94,02	7,93	Ejemplo 64	23,37		Ejemplo 99	42,58	
Ejemplo 30	67,97		Ejemplo 65	71,16	146,2	Ejemplo 100	58,71	

Ejemplo 31	73,51	44,65	Ejemplo 66	87,51	84,42			
Ejemplo 32	58,91		Ejemplo 67	54,12				
Ejemplo 33			Ejemplo 68	86,47	62,2			
Ejemplo 34	95,78	62,52	Ejemplo 69	21,98				

compuesto ensayado a 10 μ M; * compuesto ensayado a 0,3 μ M

- 5 **2. Inhibición de la liberación de IL-17 de esplenocitos de ratón:** Los esplenocitos aislados de ratones Balb/c se resuspendieron en medio RPMI a una concentración de 1×10^6 células/ml y se sembraron en una placa de 6 pocillos. Las células se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 minutos antes de la inducción con 10 ng/ml de PMA + ionomicina 1 μ M. Después de una incubación de 3 h, se recogió el sobrenadante y se analizó la concentración de IL-17 utilizando un kit ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de CI_{50} para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control.

10 **Resultados:**

Tabla 3

Compuesto	IL-17 % de inhibición a		Compuesto	IL-17 % de inhibición a		Compuesto	IL-17 % de inhibición a	
	10 μ M	CI_{50} (μ M)		10 μ M	CI_{50} (μ M)		10 μ M	CI_{50} (μ M)
Teriflunomida	0		Ejemplo 31	21,10		Ejemplo 63	0	
Ejemplo 1	6,13		Ejemplo 32	11,83		Ejemplo 64	15,33	
Ejemplo 2	29,25		Ejemplo 33	14,02		Ejemplo 65	11,04	
Ejemplo 3	17,15		Ejemplo 34	5,96		Ejemplo 67	3,56	
Ejemplo 4	11,23		Ejemplo 35	7,76		Ejemplo 69	5,54	
Ejemplo 5	30,79		Ejemplo 36	45,45		Ejemplo 70	48,43	9,11
Ejemplo 6	9,52		Ejemplo 37	17,84		Ejemplo 71	27,77	
Ejemplo 7	8,58		Ejemplo 38	9,35		Ejemplo 72	7,36	
Ejemplo 8	35,43		Ejemplo 39	5,87		Ejemplo 73	7,86	
Ejemplo 9	26,89		Ejemplo 40	8,79		Ejemplo 74	13,81	
Ejemplo 10	6,82		Ejemplo 41	7,16		Ejemplo 75	29,40	32,86
Ejemplo 11	2,62		Ejemplo 42	22,26		Ejemplo 76	7,88	
Ejemplo 12	2,96		Ejemplo 43	6,82		Ejemplo 77	9,25	
Ejemplo 13	3,43		Ejemplo 44	35,00		Ejemplo 78	11,14	
Ejemplo 14	13,49		Ejemplo 45	48,51		Ejemplo 79	24,63	
Ejemplo 15	57,45		Ejemplo 46	3,69		Ejemplo 80	20,07	
Ejemplo 16	12,35		Ejemplo 47	6,22		Ejemplo 81	23,00	
Ejemplo 17	11,11		Ejemplo 48	22,04		Ejemplo 82	17,59	
Ejemplo 18	12,09		Ejemplo 49	3,95		Ejemplo 83	8,79	
Ejemplo 19	19,00		Ejemplo 50	10,08		Ejemplo 84	12,12	
Ejemplo 20	24,27		Ejemplo 51	10,85				
Ejemplo 21	17,84		Ejemplo 52	13,77		Ejemplo 86	23,84	
Ejemplo 22	12,91		Ejemplo 53	8,28		Ejemplo 87	20,91	
Ejemplo 23	14,97		Ejemplo 54	22,56		Ejemplo 88	19,09	
Ejemplo 24	8,46		Ejemplo 55	5,66		Ejemplo 89	25,54	
Ejemplo 25	17,54		Ejemplo 56	5,49		Ejemplo 90	22,35	
Ejemplo 26	8,70		Ejemplo 58	5,46				
Ejemplo 27	12,39		Ejemplo 59	7,36				
Ejemplo 28	18,83		Ejemplo 60	20,29				
Ejemplo 29	46,09	18,76	Ejemplo 61	4,23				
Ejemplo 30	10,29		Ejemplo 62	8,34				

- 15 **3. Determinación de células productoras de IL-17 por citometría de flujo:** Las PBMC aisladas de sangre humana se estimularon y se trataron con las concentraciones deseadas de los compuestos de ensayo antes de la estimulación con Cytostim (Milteny Biotech, Alemania). Después de 4 h, las células secretoras de IL-17 se tiñeron usando el kit de ensayo de secreción de IL-17 de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se normalizaron en células CD4+ totales dentro de la población de PBMC. Los datos fueron analizados utilizando Graphpad prism. Por

ejemplo, el ejemplo 29 mostró una inhibición del 43,6% de IL17 cuando se ensayó a 1 uM. Los resultados indican el potencial de los compuestos de la invención para inhibir la liberación de IL17 independientemente de la inhibición de DHODH.

5 4. Inhibición *in vitro* de la proliferación y liberación de citocinas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

a. Inhibición de la proliferación de PBMC inducida por PHA: Se aislaron PBMC de HWB recién recogida mediante gradiente de densidad usando Histopaque y se sembraron en una placa de 96 pocillos. Los pocillos se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 min. Se indujo la proliferación mediante la adición de fitohemaglutinina 2 µM a 37°C en una atmósfera que contenía CO₂ al 95%. La viabilidad se determinó después de 48 h utilizando un ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. El porcentaje de inhibición y/o los valores de IG₅₀ para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Por ejemplo, los ejemplos 29, 42 y 75 mostraron una inhibición superior al 70% cuando se ensayaron a 10 uM.

b. Inhibición de la liberación de citocinas (IL17) inducida por PHA: Se aislaron PBMC de HWB recién recogida mediante gradiente de densidad usando Histopaque y se sembraron en una placa de 96 pocillos. Los pocillos se incubaron con las concentraciones deseadas del inhibidor durante 15 min. Se indujo la proliferación mediante la adición de fitohemaglutinina 2 µM a 37°C en una atmósfera que contenía CO₂ al 95%. El sobrenadante se recogió después de 48 h para la estimación de citocinas mediante ELISA. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. El porcentaje de inhibición y los valores de CI₅₀ para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Por ejemplo, el ejemplo 5 mostró una inhibición superior al 50 % cuando se ensayaron a 10 uM.

c. Inhibición de la proliferación de células CD4+ inducida por PHA en sangre total humana: HWB se trataron con la concentración deseada de inhibidor y se indujeron con PHA 5 µM. El % de viabilidad celular de CD4+ se determinó después de 48 h mediante citometría de flujo. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. El porcentaje de inhibición y los valores de CI₅₀ para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Por ejemplo, los ejemplos 29 y 75 mostraron una inhibición superior al 65% cuando se ensayaron a 1 uM.

d. Inhibición de la proliferación de células CD4+ inducida por PHA en PBMC: Las PBMC aisladas se trataron con la concentración deseada de inhibidor y se indujeron con PHA 5 µM. El % de viabilidad celular de CD4+ se determinó después de 48 h mediante citometría de flujo. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism. Los valores de CI₅₀ para cada compuesto se determinaron en base al porcentaje de inhibición debido al compuesto de ensayo en comparación con el control. Por ejemplo, los ejemplos 29 y 75 mostraron una inhibición superior al 90 % cuando se ensayaron a 1 uM.

5. Ensayo de hepatotoxicidad oral de dosis única:

Se usaron ratones BALB/cJ (n = 4 o 5/sexo) de 8 a 10 semanas, con pesos que variaban de 18 a 25 g. Se alojaron en condiciones de temperatura y humedad controladas y en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. Se les dio acceso continuo a agua de manantial embotellada y se les dio una comida estándar *ad libitum*. Los ratones se dejaron aclimatar durante 1 semana antes de su uso. El día del experimento, los ratones se mantuvieron en ayunas durante una noche durante 12 horas y se les administró la formulación del elemento de ensayo (100 mg/kg.peso corporal/po) o vehículo (10 ml/kg.peso corporal/po) por vía oral y se administró alimento 4 horas después de la administración del elemento de ensayo. Después de 24 horas después de la administración, se recogieron muestras de sangre del seno orbital de todos los animales y se separó el suero para evaluar la hepatotoxicidad. La evaluación bioquímica de la función hepática se determinó midiendo las actividades enzimáticas séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) utilizando kits disponibles comercialmente de Sigma (St. Louis, MO).

Resultados: Se encontró que los compuestos de la invención son no hepatotóxicos y los datos son como se describen en el presente documento a continuación en la Tabla 4.

Grupo	Número total de animales (n)	AST (U/l)	ALT (U/l)	Hepatotóxico
Control simulado	-	116,2	77,6	NO
Vehículo de control	8	131,1	60	NO
Vehículo de control	8	239,8	96,8	NO
Ejemplo 5	8	137,8	113,6	NO
Ejemplo 19	8	126,5	87,9	NO
Ejemplo 29	8	114,4	67,9	NO

Ejemplo 31	10	161,4	65,1	NO
Ejemplo 35	8	172	108,3	NO
Ejemplo 42	10	189,6	113	NO
Ejemplo 70	8	210,4	84	NO
Ejemplo 75	8	210,8	93,9	NO

6. La evaluación de la utilidad de los moduladores de DHODH en diversos trastornos antiinflamatorios y autoinmunes utilizando modelos animales *in vivo* se ha establecido o puede establecerse utilizando la metodología que se indica a continuación.

5

i. **Inhibición de la proliferación de linfocitos inducida por concanavalina en ratas Wistar:** La Con A se usa a menudo para preparar animales experimentales con altos niveles de linfocitos T citotóxicos, debido a que estas células están involucradas en el desarrollo de infecciones virales en serse humanos. Para evaluar el efecto de un inhibidor sobre la proliferación de linfocitos en ratas, los animales se trataron con 10 mg/kg po de un compuesto de la presente invención antes de la administración intravenosa de 5 mg/kg de concanavalina A. El recuento de linfocitos se determinó después de 48 h en un analizador de sangre de Medonic. Los datos indicaron una reducción de ~75% en los linfocitos de sangre periférica tras el tratamiento con el compuesto de ensayo, lo que implica el potencial terapéutico del compuesto en los trastornos inmunomediados, tal como la artritis reumatoide.

10

15

ii. **Inhibición de la liberación de IL-17 inducida por concanavalina en ratones Balb/c:** Los ratones Balb/c se trataron con 10 mg/kg po del compuesto de ensayo antes de la administración intravenosa de 20 mg/kg de concanavalina A. El plasma se obtuvo después de 2 h y se estimó para la inhibición de la liberación de IL-17 por ELISA. El compuesto de ensayo redujo la secreción de IL-17 de las células Th17 de una manera dependiente de la dosis.

20

25

iii. **Inhibición de colitis inducida por TNBS en ratones Balb/c:** Los ratones BALB/c hembra deben ayunar durante una noche y recibir PBS, etanol al 50%/PBS o etanol al 50%/20 mg/kg de TNBS (40 µl de enema), mientras están bajo anestesia de isoflourano (estudio día 1). Los animales deben ser dosificados p.o. con vehículo, dexametasona (5 mg/kg), o compuestos de ensayo a, por ejemplo, 25 mg/kg. La dosis comenzará el día 1 de estudio (5 horas después del enema de TNBS). Los ratones deben ser sacrificados el día 7. Se deben medir diversos parámetros de la colitis, esencialmente de acuerdo con un estudio publicado anteriormente (véase, Fitzpatrick et al., Inflammatory Bowel Diseases, 2010).

Otros modelos *in vivo* en los que se puede ensayar el efecto de los moduladores de DHODH en diversos trastornos antiinflamatorios y autoinmunes incluyen la artritis inducida por colágeno en ratones DBA/a Ola HSD macho y encefalomiелitis autoinmune experimental crónica en ratones C57/Bl6J: La artritis inducida por colágeno en modelos de roedores se ha utilizado ampliamente para ilustrar y comprender el desarrollo de la enfermedad además de servir como un sustituto para la validación de dianas terapéuticas para la artritis reumatoide humana. Los ratones se anestesiaron con isoflourano y se les administraron 150 µl de colágeno bovino de tipo II en inyecciones de adyuvante completo de Freund (día 0 y día 21). El tratamiento se inicia el día 0 del estudio y se continuó una vez al día, todos los días (po, qd). A partir del día 18, las puntuaciones clínicas se dan diariamente para cada una de las patas (delantera derecha, delantera izquierda, trasera derecha, trasera izquierda) y se continúan hasta el día del sacrificio (día 34).

30

35

La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central y ampliamente utilizada como modelo animal de esclerosis múltiple. A los animales se les administra toxina pertussis por vía intravenosa y glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG) por vía subcutánea el día 0. El tratamiento se inicia el día 0 y se continúa hasta el sacrificio. El desarrollo de EAE se observa entre el día 9 al día 42. Al final del período de tratamiento, los animales se sacrifican para el análisis histopatológico, así como la estimación de citocinas en plasma.

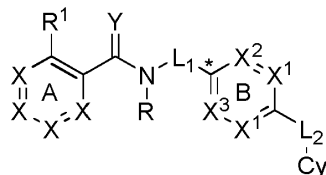
40

Aunque la invención en el presente documento se ha descrito con referencia a formas de realización particulares, debe entenderse que estas formas de realización son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención.

45

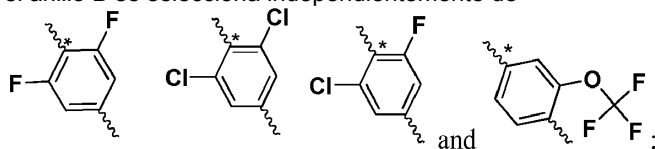
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 o un tautómero, estereoisómero (tal como un enantiómero o diastereómero), sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en la que el anillo A se selecciona independientemente de un arilo monocíclico sustituido o sin sustituir y un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, en la que cada aparición de X es independientemente CR⁴ o N; el anillo B se selecciona independientemente de



10

R es hidrógeno;
R¹ es -COOH-;
L¹ está ausente;
L² está ausente o es -OCR^aR^b-;

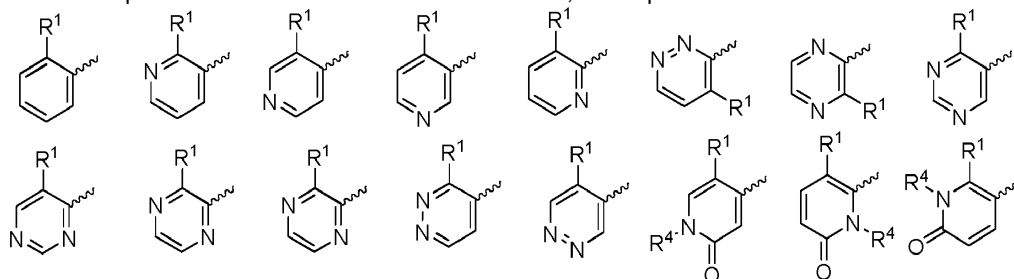
15 Cy se selecciona de cicloalquilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, -OR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=Y)-R^a, -C(=Y)-OR^a, -C(=Y)-NR^aR^b, -S(=O)_q-NR^aR^b, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir,

20 cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o cuando dos sustituyentes R⁴ están presentes, pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S, o, como alternativa, cuando dos sustituyentes R⁴ están en la posición orto entre sí en un anillo aromático, pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir saturado o insaturado de 4-10 miembros, que puede incluir opcionalmente uno o más

25 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S; cada aparición de R^a y R^b puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, -OR^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, o cuando R^a y R^b se unen directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar un grupo oxo (=O) o formar un anillo sustituido o sin sustituir saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente
30 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S; cada aparición de Y es O.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A se selecciona de

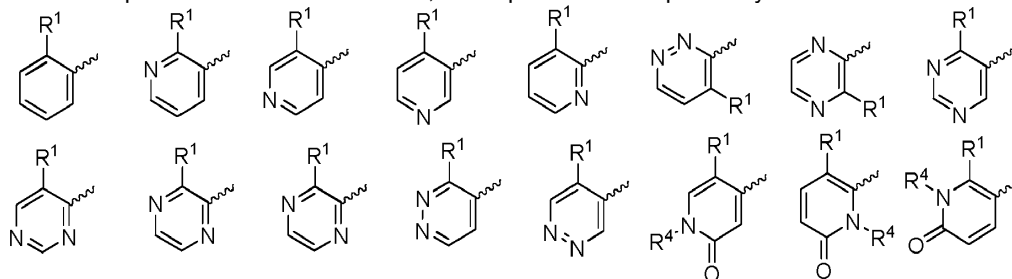


35

en el que R₁ y R₄ son como se han definido en la reivindicación 1.

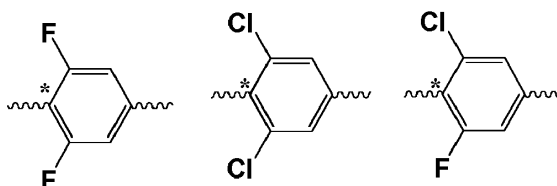
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada aparición de X es CH, C-Cl, C-F o N.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo A que incluye X se selecciona de



en las que R₁ y R₄ son como se han definido en la reivindicación 1;

5 el Anillo B se selecciona de



L₂ está ausente o es -O-CR^aR^b-; en la que cada aparición de R^a y R^b puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir;

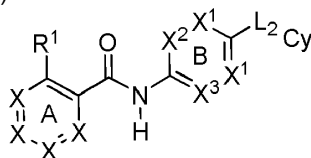
Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

- 15 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
- Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
- Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 20 Ácido 3-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]pirazin-2-carboxílico
- Ácido 2-(3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 3-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
- Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
- Ácido 2-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
- Ácido 4,5-dicloro-2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 25 Ácido 2-(3'-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 4,5-dicloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 4,5-dicloro-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 30 Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-[2'-fluoro-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
- Ácido 2-(3,5-dicloro-2'-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 35 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 4,5-dicloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 40 Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(2',3,5-trifluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(2',3,5-triclorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- Ácido 2-(3'-Butoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 45 Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6-fluorobenzoico

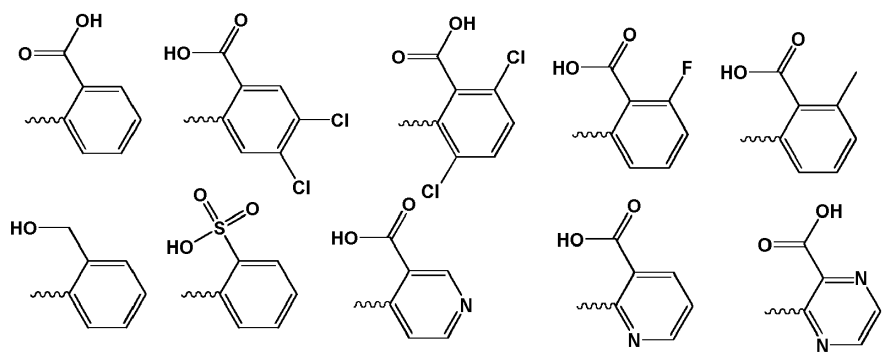
- 5 Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3'-(ciclopentiloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3'-(difluorometoxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3-cloro-3'-(difluorometoxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 10 Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-cloro-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3,5-difluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,3'-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 15 Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 20 Ácido 2-(2',3-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(4'-cloro-3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,3',4'-dicloro-5-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 25 Ácido 2-(3,4',5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-3'-etil-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 30 Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-fluorofenilcarbamoil] benzoico
 Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3'-(etiltio)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3'-(etilsulfinil)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 35 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6(5)-metilbenzoico
 Ácido 2-[4-(3-etil-1H-indol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
 Ácido 4-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 40 Ácido 2-(3'-etil-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-propil-1H-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2-cloro-4-(3-etil-1H-indol-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico, y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

45 6. Un compuesto de fórmula (IA)

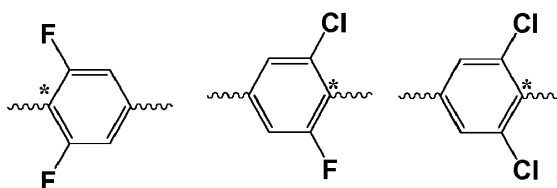


(IA)

o un tautómero, estereoisómero (tal como un enantiómero o diastereómero), sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en la que el Anillo A que incluye R¹ se selecciona de



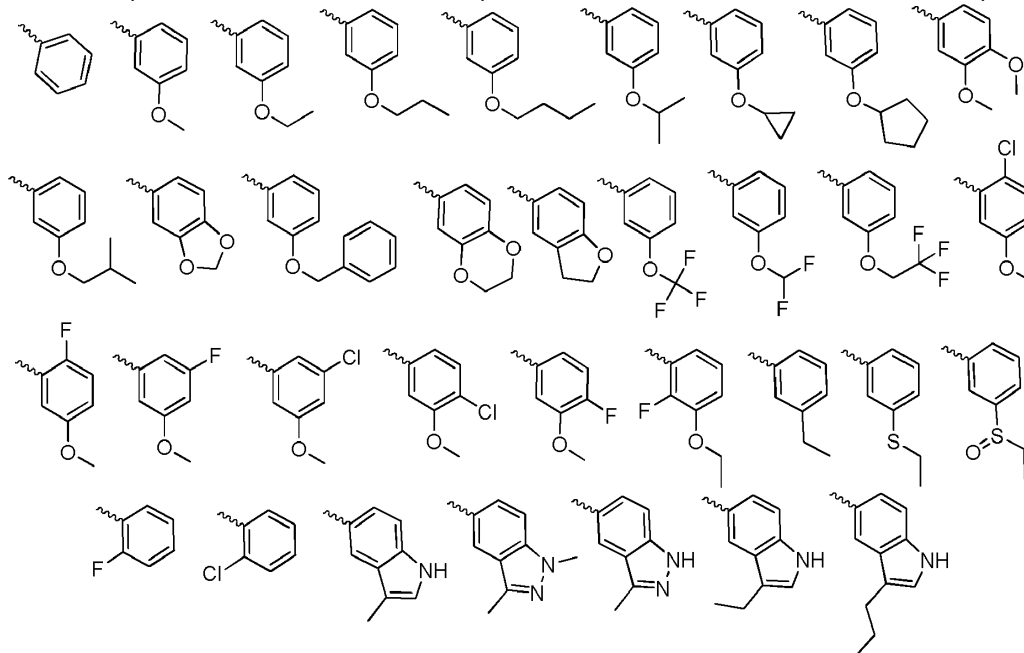
el Anillo B se selecciona de



L₂ está ausente o es O-CH₂-; y

5 Cy es fenilo sustituido o sin sustituir, indol o indazol.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Cy es



10

8. Un compuesto de la reivindicación 6, seleccionado de

- 15 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 15 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzenosulfónico
- 15 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 15 Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
- 15 Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
- 20 Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
- 20 Ácido 3-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]pirazin-2-carboxílico
- 20 Ácido 2-(3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico

	Ácido 3-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
	Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
5	Ácido 4,5-dicloro-2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 4,5-dicloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 4,5-dicloro-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
10	Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,5-dicloro-2'-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
15	Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 4,5-dicloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
20	Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(2',3,5-trifluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(2',3,5-triclorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3'-Butoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
25	N-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida
	N-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida
	Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6-fluorobenzoico
	Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
30	Ácido 2-[3'-(ciclopentiloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-(3-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-[3'-(difluorometoxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[3-cloro-3'-(difluorometoxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
35	Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-cloro-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-(3,5-difluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
40	Ácido 2-(3,3'-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-(3'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
45	Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(2',3-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(4'-cloro-3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,3',4'-dicloro-5-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
50	Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-(3,4',5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-(3-cloro-3'-etil-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
55	Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
	Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[3'-(etiltio)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-[3'-(etilsulfinil)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
	Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico

Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6(5)-metilbenzoico
 Ácido 2-[4-(3-etil-1H-indol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
 5 Ácido 4-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-etil-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-propil-1H-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2-cloro-4-(3-etil-1H-indol-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
 10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto seleccionado de

15 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)bencenosulfónico
 Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-etoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 20 Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
 Ácido 3-(3,5-difluoro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
 Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 3-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]pirazin-2-carboxílico
 Ácido 2-(3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 25 Ácido 3-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico
 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3'-(benciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 4,5-dicloro-2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 30 Ácido 4,5-dicloro-2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 4,5-dicloro-2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 35 Ácido 2-(3,5-dicloro-3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2'-fluoro-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3,5-dicloro-2'-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 40 Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 4,5-dicloro-2-(2',3-dicloro-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 4,5-dicloro-2-(2'-cloro-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 45 Ácido 2-(2',3,5-trifluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(2',3,5-triclorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,5-difluoro-3'-isobutoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-Butoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 N-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida
 50 N-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-il)-2-(hidroximetil)benzamida
 Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6-fluorobenzoico
 Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3'-(ciclopentiloxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 55 Ácido 2-(3-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3'-(difluorometoxi)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3-cloro-3'-(difluorometoxi)-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(2'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico

- Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-cloro-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3,5-difluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 5 Ácido 2-(3,3',5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,3'-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 10 Ácido 2-(3'-cloro-3,5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-3',4'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(2',3-dicloro-5-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(2',3,5-trifluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(4'-cloro-3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 15 Ácido 2-(3,4'-dicloro-5-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-2',5-difluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3,4',5-trifluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 20 Ácido 2-(3-cloro-3'-etil-5-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-cloro-3'-etoxi-2',5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[2-cloro-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-fluorofenilcarbamoil] benzoico
 Ácido 2-[3-cloro-5-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-etoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 25 Ácido 2-[3'-(etiltio)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3'-(etilsulfini)-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)-6(5)-metilbenzoico
 Ácido 2-[4-(3-etil-1H-indol-5-il)-2,6-difluorofenilcarbamoil]benzoico
 30 Ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
 Ácido 4-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)nicotínico
 Ácido 2-[3'-(etiltio)-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(2'-cloro-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3-fluoro-3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 35 Ácido 2-(3'-propoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3'-(etiltio)-2-fluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-etil-3,5-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(2'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 40 Ácido 2-(3'-metoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[3'-(etiltio)-2,6-difluorobifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-etilbifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 45 Ácido 2-(3'-butoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[3,5-difluoro-3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-(3'-ciclopropoxi-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-ciclopropoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-butoxibifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 50 Ácido 2-(3'-butoxi-2-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-(3'-butoxi-2,6-difluorobifenil-4-ilcarbamoil)benzoico
 Ácido 2-[2,6-difluoro-4-(3-propil-1H-indol-5-il)fenilcarbamoil]benzoico
 Ácido 2-[2-cloro-4-(3-etil-1H-indol-5-il)-6-fluorofenilcarbamoil]benzoico
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 55
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende además uno o más agentes

terapéuticos adicionales seleccionados de un agente antiinflamatorio, agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistaminas, analgésicos, y mezclas adecuadas de los mismos.

- 5 12. Un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de cualquiera o ambos de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) como la citocina IL 17.
13. Un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de
- 10 enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, diversidad de cánceres y enfermedades neoplásicas, trastornos relacionados con angiogénicos, enfermedades virales o enfermedades infecciosas mediante la inhibición de DHODH o IL17, o una combinación de las mismas.
14. Un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de artritis
- 15 reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, fibromialgia, pancreatitis crónica, enfermedad injerto contra huésped, sarcoidosis crónica, rechazo de trasplante, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behçet, afecciones oculares inflamatorias tales como conjuntivitis, uveítis, osteoporosis, osteoartritis,
- 20 hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular, infección por VIH, hepatitis e infección por citomegalovirus, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram negativa, síndrome de choque tóxico, shigelosis y otras infestaciones de protozoos tal como malaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, colitis, colitis ulcerosa, artritis, enfermedades óseas asociadas con aumento de la resorción ósea, o enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica, síndrome de Felty, sarcoidosis, enfermedad de Still, pénfigo, arteritis de
- 25 Takayasu, esclerosis sistémica, policondritis recidivante, nefropatía IgA refractaria, síndrome SAPHO² (SAS), infección por citomegalovirus incluyendo rinitis o quiste.
15. Un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, o enfermedad inflamatoria del intestino.