



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 149**

(51) Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03798193 .3**

(86) Fecha de presentación : **25.09.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1562907**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54)

Título: **Derivados de piridina como moduladores de los receptores CB2.**

(30)

Prioridad: **27.09.2002 GB 0222495**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2007**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2007**

(73)

Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**  
**Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**

(72)

Inventor/es: **Eatherton, Andrew John;**  
**Giblin, Gerard Martin Paul;**  
**Green, Richard, Howard deceased;**  
**Jandu, Karamjit Singh;**  
**Mitchell, William Leonard;**  
**Naylor, Alan;**  
**Palombi, Giovanni;**  
**Rawlings, Derek Anthony;**  
**Slingsby, Brian Peter y**  
**Whittington, Andrew Richard**

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina como moduladores de los receptores CB2.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades, en particular dolor, que son causadas directa o indirectamente por un aumento o una disminución en la actividad del receptor de cannabinoides.

10 Los cannabinoides son una clase específica de compuestos psicoactivos presentes en el cannabis índico (*Cannabis sativa*), que incluye aproximadamente sesenta moléculas diferentes, siendo las más representativas el cannabino, cannabidiol, y varios isómeros de tetrahidrocannabinol. El conocimiento de la actividad terapéutica del cannabis data desde las antiguas dinastías de China, donde, hace 5000 años, el cannabis se usaba para el tratamiento del asma, la migraña y algunos trastornos ginecológicos. Estos usos posteriormente se establecieron de tal manera que aproximadamente en 1850 se incluyeron extractos de cannabis en la Farmacopea de Estados Unidos y permanecieron allí hasta 1947.

15 Se sabe que los cannabinoides producen diferentes efectos sobre diversos sistemas y/u órganos, siendo los más importantes sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular. Estos efectos incluyen alteraciones en la memoria y en la cognición, euforia y sedación. Los cannabinoides también aumentan el ritmo cardíaco y varían la presión arterial sistémica. También se han observado efectos periféricos relacionados con constricción bronquial, inmunomodulación e inflamación. La capacidad de los cannabinoides de reducir la presión intraocular y afectar a los sistemas respiratorio y endocrino también está bien documentada. Véase, por ejemplo, L.E. Hollister, Health Aspects of Cannabis, *Pharmacological Reviews*, Vol. 38, pág.1-20, (1986). Más recientemente, se descubrió que los cannabinoides suprimen las respuestas inmunitarias celulares y humorales y presentan propiedades anti-inflamatorias. Wirth *et al.*, Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, *Life Science*, Vol. 26, pág.1991-1995, (1980).

20 A pesar de los efectos beneficiosos anteriores, el uso terapéutico del cannabis es polémico, tanto debido a sus efectos psicoactivos relevantes (produciendo dependencia y adicción), como debido a múltiples efectos secundarios que aún no se han esclarecido completamente. Aunque el trabajo en este campo se ha continuado desde los años 40, las pruebas que indican que los efectos periféricos de los cannabinoides están mediados directamente y no son secundarios a un efecto sobre el SNC, han estado limitadas por la falta de caracterización del receptor, la falta de información en relación con un ligando endógeno de cannabinoides y, hasta hace poco, la falta de compuestos selectivos para subtipos del receptor.

25 Se descubrió que el primer receptor de cannabinoides estaba localizado principalmente en el cerebro, en líneas de células neurales y, sólo en una menor medida, a nivel periférico. En vista de su localización, se denominó el receptor central ("CB1"). Véase Matsuda *et al.*, "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA", *Nature*, Vol. 346, pp. 561-564 (1990). El segundo receptor de cannabinoides ("CB2") se identificó en el bazo, y se supuso que modulaba los efectos no psicoactivos de los cannabinoides. Véase Munro *et al.*, "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids", *Nature*, Vol. 365, pág.61-65 (1993).

30 Recientemente se han preparado algunos compuestos que pueden actuar como agonistas sobre los dos receptores de cannabinoides. Por ejemplo, se conoce el uso de derivados de dihidroxirol-(1,2,3-d,e)-1,4-benzoxazina en el tratamiento de glaucoma y el uso de derivados de 1,5-difenil-pirazol como inmunomoduladores o agentes psicotrópicos en el tratamiento de diversas neuropatologías, migraña, epilepsia, glaucoma, etc. Véase la Patente de Estados Unidos N° 5.112.820 y el documento EP 576357, respectivamente. Sin embargo, como estos compuestos son activos tanto sobre el receptor CB1 como sobre el receptor CB2, pueden producir efectos psicoactivos graves.

35 Las indicaciones anteriores y la localización preferente del receptor CB2 en el sistema inmunitario confirma un papel específico de CB2 en la modulación de la respuesta inmunitaria y anti-inflamatoria frente a estímulos de diferentes fuentes.

40 Las dimensiones totales de la población de pacientes que padecen dolor son grandes (casi 300 millones), dominada por los que padecen dolor de espalda, dolor osteoartítico y dolor post-operatorio. También se produce dolor neuropático (asociado con lesiones neuronales tales como las inducidas por la diabetes, VIH, infección por herpes o apoplejías) con una prevalencia menor pero aún sustancial así como el dolor de cáncer.

45 Los mecanismos patogénicos que producen síntomas de dolor pueden agruparse en dos categorías principales:

- los que son componentes de respuestas tisulares inflamatorias (dolor inflamatorio),
- los que resultan de una lesión neuronal de alguna forma (dolor neuropático).

50 El dolor inflamatorio crónico consiste predominantemente en osteoartritis, dolor lumbar crónico y artritis reumatoide. El dolor se debe a una lesión y/o inflamación aguda y en curso. Puede ser dolor espontáneo y provocado.

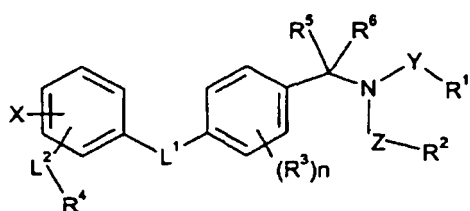
55 Existe una hipersensibilidad patológica subyacente como resultado de una hiperexcitabilidad fisiológica y la liberación de mediadores inflamatorios que potencian adicionalmente esta hiperexcitabilidad. Los receptores CB2 se expresan en células inflamatorias (células T, células B, macrófagos, mastocitos) y median la inmunosupresión por

medio de la inhibición de la interacción celular/liberación de mediadores inflamatorios. Los receptores CB2 también pueden expresarse en terminales de nervios sensoriales y por lo tanto inhibir directamente la hiperalgesia.

Ahora se está examinando el papel de CB2 en inmunomodulación, inflamación, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, renales y otras patologías. A la vista del hecho de que los cannabinoides actúan en receptores que son capaces de modular diferentes efectos funcionales, y en vista de la poca homología entre CB1 y CB2, es evidente la importancia de desarrollar una clase de fármacos selectivos para el subtipo específico de receptor. Los cannabinoides naturales o sintéticos disponibles actualmente no satisfacen esta función porque son activos sobre los dos receptores.

Basándose en lo anterior, se necesitan compuestos que sean capaces de modular de forma selectiva el receptor de cannabinoides, y por lo tanto, las patologías asociadas con dichos receptores. Por lo tanto, los moduladores de CB2 ofrecen un método único para la farmacoterapia de trastornos inmunitarios, inflamación, osteoporosis, isquemia renal y otros estados fisiopatológicos.

La solicitud de patente internacional WO 02/062750 (Schering Corp) describe compuestos de la fórmula siguiente como ligandos para el receptor de cannabinoides que presentan actividad anti-inflamatoria y/o inmunomoduladora:

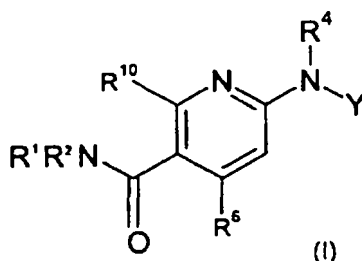


WO 02/062750

La presente invención proporciona nuevos derivados de piridina de fórmula (I) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos o derivados y su uso como moduladores del receptor CB2, que son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos.

La presente invención tiene aplicación en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores CB2 en un animal, incluyendo seres humanos, que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):



(I)

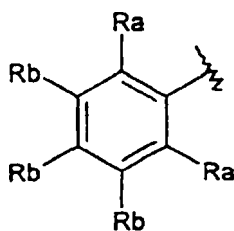
donde:

Y es fenilo, sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

R<sup>2</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es un grupo heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, o un grupo A:



(A)

## ES 2 277 149 T3

R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, COCH<sub>3</sub>, y SO<sub>2</sub>Me;

R<sup>6</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y R<sup>10</sup> es hidrógeno o R<sup>10</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y R<sup>6</sup> es hidrógeno;

Ra puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo;

Rb puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, hidroxi, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub>, COOH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CONHCH<sub>3</sub>;

m es 1 ó 2;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

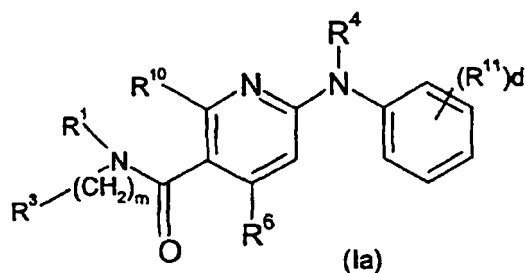
En una realización particular Y está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes. Si está monosustituido, en una realización particular, el sustituyente está en posición 3.

Los sustituyentes para Y se seleccionan de: alquilo C1-6, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, alcoxi C1-6, hidroxi, ciano, halo, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, y COOH. Otros sustituyentes adicionales se pueden seleccionar de alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> en donde R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización particular, Y está sustituido con halo, ciano, metoxi, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

En una realización particular R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>.

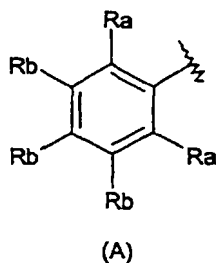
Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de Fórmula (Ia):



donde:

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

R<sup>3</sup> es furanilo, dioxalanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirizinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tetrazinilo que pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6 sustituido con halo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, hidroxi, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub> y COOH, o R<sup>3</sup> es el grupo A:



R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, COCH<sub>3</sub>, y SO<sub>2</sub>Me;

R<sup>6</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido, cloro y R<sub>10</sub> es hidrógeno o R<sup>10</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y R<sup>6</sup> es hidrógeno;

Ra puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo;

## ES 2 277 149 T3

Rb puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, hidroxilo, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub>, COOH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CONHCH<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C1-6 sustituido con halo, alcoxi C1-6, hidroxilo, ciano, halo, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, COOH, alcoxi C1-6 sustituido con halo, alquinilo C1-6, alquinilo C1-6, SO<sub>2</sub>NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

d es 1,2 o 3;

m es 1 ó 2;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C1-6;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particular R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C1-6, más particularmente hidrógeno.

En una realización particular R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo, más particularmente hidrógeno.

En una realización particular R<sup>3</sup> es piridinilo, pirimidinilo, imidazoilo, oxadiazolo, triazolilo o pirazinilo, cualquiera de los cuales puede estar no sustituido o sustituido o es el grupo A. En una realización particular R<sup>3</sup> es el grupo A, piridinilo o pirimidinilo. En una realización particular adicional, R<sup>3</sup> es el grupo A o piridinilo.

Cuando R<sup>3</sup> es un grupo heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros sustituido, el o los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de: alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub>, y COOH. Preferiblemente el halo es fluoro.

En una realización particular cuando R<sup>3</sup> es un grupo heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros, los sustituyentes son halo, metoxi, y ciano.

Cuando R<sup>6</sup> o R<sup>10</sup> son grupos alquilo sustituidos, pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, halo, NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, CONR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, NR<sup>8a</sup>COR<sup>8b</sup> o NR<sup>8a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>, preferiblemente hidroxilo o fluoro.

En una realización particular R<sup>6</sup> es un alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido o no sustituido, cloro o CHxFn en donde n es 1, 2, o 3, x es 0, 1 o 2 y n y x suman hasta 3 y R<sup>10</sup> es hidrógeno o R<sup>10</sup> es a un alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido o no sustituido, cloro o CHxFn en donde n es 1, 2, o 3, x es 0, 1 o 2 y n y x suman hasta 3 y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

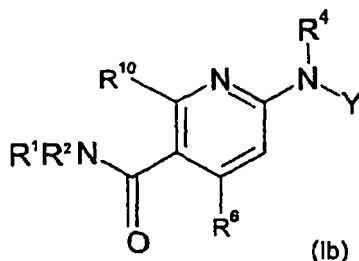
En una realización particular R<sup>6</sup> es *t*-butilo, isopropilo o CHxFn, más preferiblemente R<sup>6</sup> es isopropilo o CHxFn, incluso más preferiblemente isopropilo o CF<sub>3</sub> y R<sup>10</sup> es hidrógeno o R<sup>10</sup> es *t*-butilo, isopropilo o CHxFn, más preferiblemente R<sup>10</sup> es isopropilo o CHxFn, más preferiblemente isopropilo o CF<sub>3</sub> y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

Alternativamente Rb puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6 sustituido con halo, hidroxilo, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub> y COOH.

En una realización particular Rb se selecciona de halo, metoxi, y ciano.

En una realización particular R<sup>6</sup> es alquilo(C1-6), cloro o CHxFn en donde n es 1, 2, o 3, x es 0, 1 o 2 y n y x suman hasta 3 y R<sup>10</sup> es hidrógeno.

Alternativamente los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (Ib)



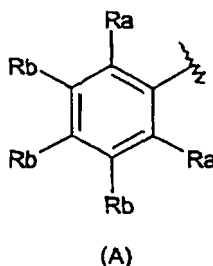
donde:

Y es fenilo, sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

$R^2$  es  $\text{CH}_2\text{R}^3$ ;

$R^3$  es un grupo heterociclico aromático de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido, o un grupo A:



$R^4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con halo,  $\text{COCH}_3$ , o  $\text{SO}_2\text{Me}$ ;

$R^6$  es alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), cloro o  $\text{CHxFn}$  en donde n es 1, 2, o 3, x es 0, 1 o 2 y n y x suman hasta 3 y  $R^{10}$  es hidrógeno o  $R^{10}$  es alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), cloro o  $\text{CHxFn}$  en donde n es 1, 2, o 3, x es 0, 1 o 2 y n y x suman hasta 3 y  $R^6$  es hidrógeno;

$R_a$  puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo;

$R_b$  puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , halo-alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halo, un grupo sulfonilo,  $\text{CONH}_2$ , o  $\text{COOH}$ ;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particular los compuestos son más selectivos para CB2 que para CB1. Preferiblemente, los compuestos son 100 veces más selectivos, es decir, los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de  $\text{CE}_{50}$  en el receptor de cannabinoides humano clonado CB2 al menos 100 veces mayor que los valores de  $\text{CE}_{50}$  en el receptor CB1 humano clonado de cannabinoides o tiene menos de 10% de eficacia en el receptor CB1.

La invención se describe usando las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

El término “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal, éster, sal de dicho éster o solvato farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I), o cualquier otro compuesto que después de la administración al receptor sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o residuo del mismo.

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales de los compuestos, y que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse en más de una posición.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales mencionadas anteriormente serán sales fisiológicamente aceptables, pero pueden encontrar utilidad otras sales, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicas aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina,  $\text{N,N'}$ -dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio, y las formadas a partir de ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Los términos “halógeno o halo” se usan para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

El término alquilo como un grupo o como parte de un grupo significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o combinaciones del mismo, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, 1,1-dimetiletilo, o combinaciones de los mismos.

El término alcoxi como un grupo o como parte de un grupo significa un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene un átomo de oxígeno unido a la cadena, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexiloxi, ciclopentoxi o ciclohexiloxi.

El término “cicloalquilo” significa un anillo no aromático de 3 a 7 miembros, por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término “cicloalqueno”, significa un anillo de carbono no aromático cerrado que contiene 1 o más dobles enlaces, por ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, o ciclooctenilo.

El término “alquínilo”, como un grupo o parte de un grupo significa una cadena carbonada de cadena lineal o ramificada o combinaciones que contiene 1 o más triples enlaces de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo o combinaciones de los mismos.

El término “arilo” significa un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, por ejemplo fenilo, o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo naftilo.

Cuando  $R^3$  es un grupo heterociclilo aromático, el anillo puede contener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos. En una realización particular, los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros en este caso incluyen furanilo, dioxalanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo o tetrazolilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros son piridilo, pirizinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, o tetrazinilo.

Los compuestos preferidos de la presente invención se pueden seleccionar de:

6-(3-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

N-bencil-6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida;

6-(3-cloro-fenilamino)-N-(4-ciano-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

6-(3-ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

6-(2,4-dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

6-(2-bromo-4-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

6-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

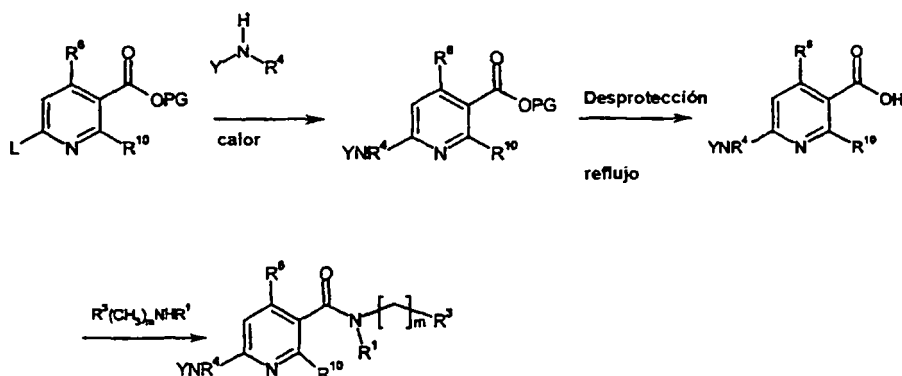
6-(5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se expone en el esquema 1:

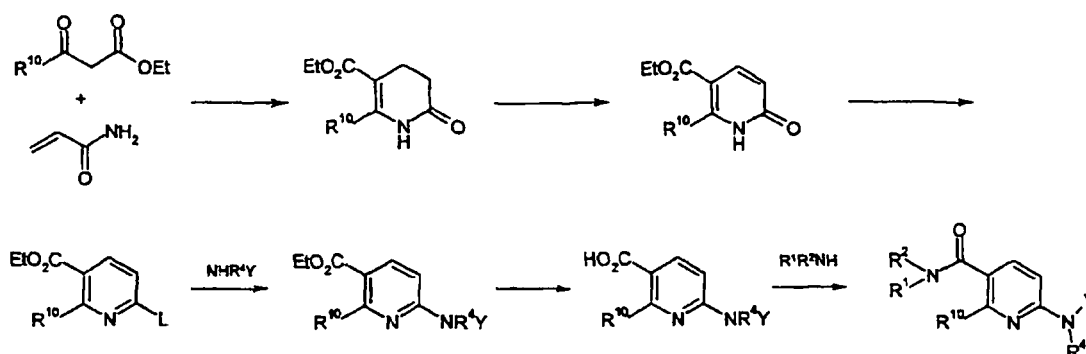
Esquema 1



en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $Y$ ,  $m$  y  $R^{10}$  se definen igual que para los compuestos de fórmula (I), en donde  $L$  es un grupo saliente, por ejemplo halo,  $PG$  es un grupo protector por ejemplo metilo, etilo o bencilo.

Además los compuestos de fórmula (I) cuando  $R^{10}$  es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y  $R^6$  es hidrógeno se pueden preparar como se indica en el esquema 2.

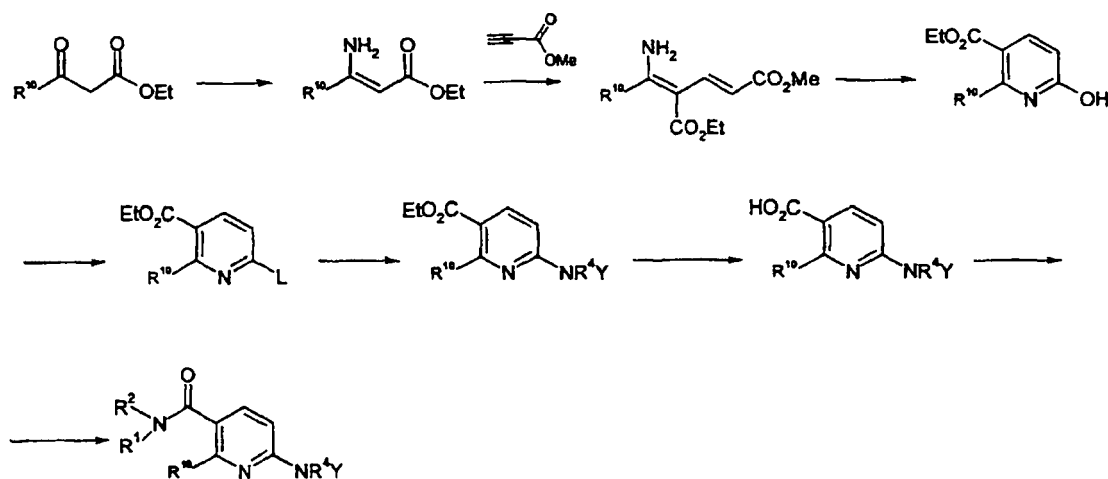
Esquema 2



en donde  $L$  es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, p.ej. cloro,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y$ ,  $R^4$  se definen igual que para los compuestos de fórmula (I).

Además los compuestos de fórmula (I) cuando  $R^{10}$  es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y  $R^6$  es hidrógeno se pueden preparar como se indica en el esquema 3.

Esquema 3

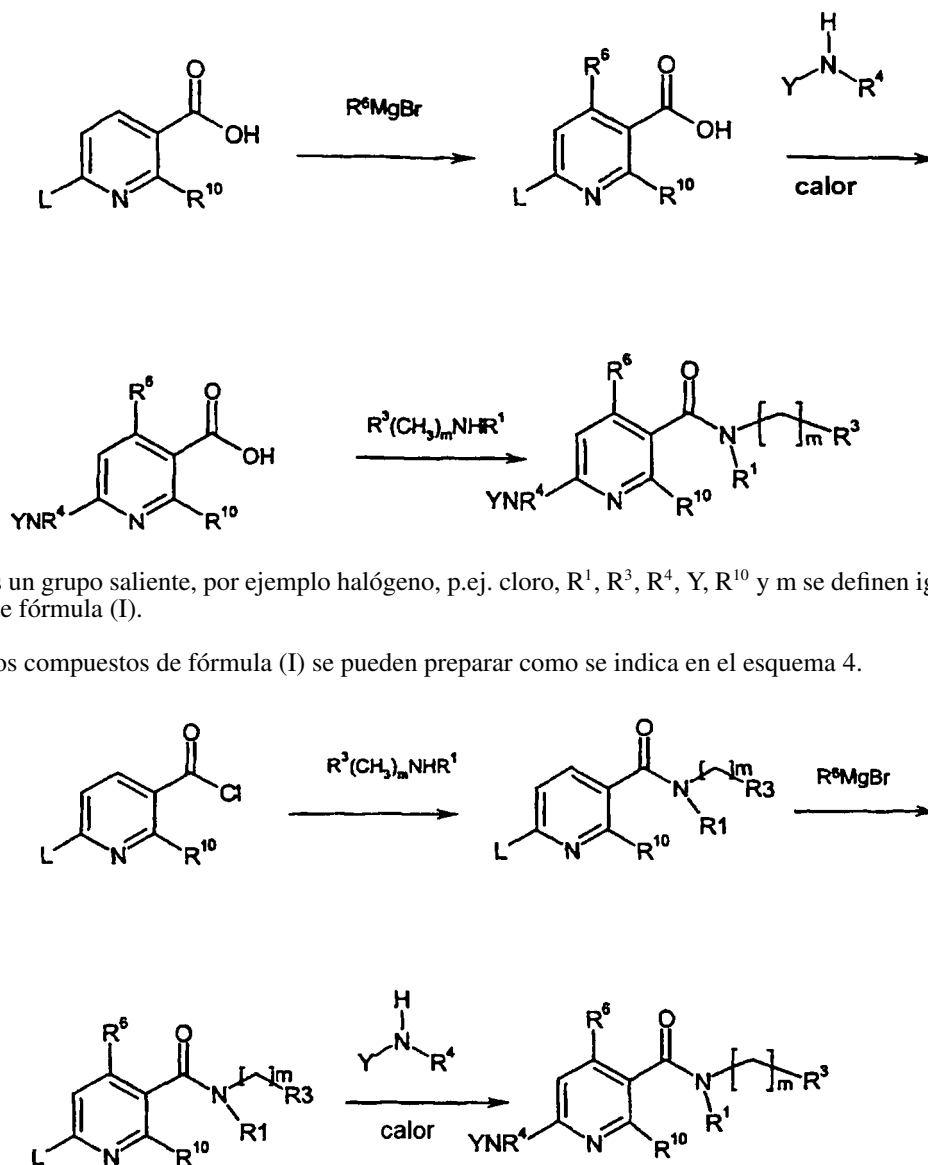


en donde  $L$  es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, p.ej. cloro,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y$ ,  $R^4$  se definen igual que para los compuestos de fórmula (I).



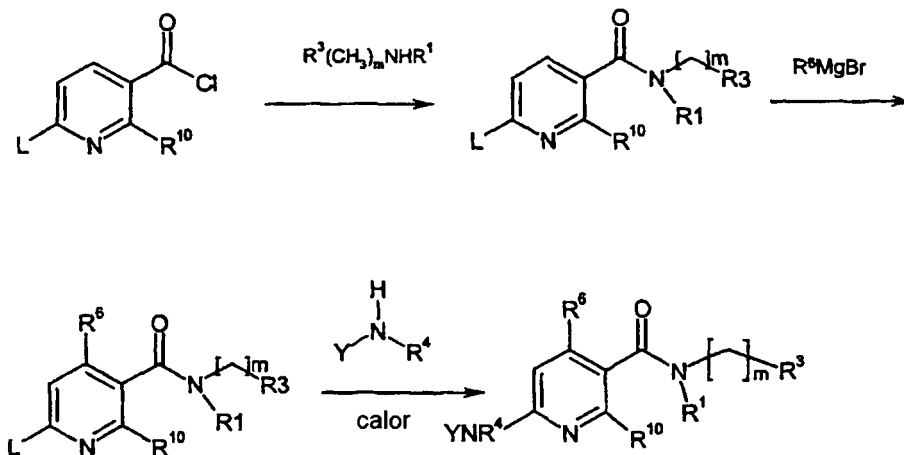
Además los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se indica en el esquema 4.

Esquema 4



en donde L es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, p.ej. cloro,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , Y,  $\text{R}^{10}$  y m se definen igual que para los compuestos de fórmula (I).

Además los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se indica en el esquema 4.



en donde L es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, p.ej. cloro,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , Y,  $\text{R}^{10}$  y m se definen igual que para los compuestos de fórmula (I).

Se entenderá que la presente invención incluye todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de las mismas (por ejemplo mezclas racémicas). Cuando hay más centros quirales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en las fórmulas I y siguientes salvo en que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se

incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^8\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I y que siguen esta invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de más abajo, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si se obtienen en forma cristalina, opcionalmente pueden estar hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos esteoquiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

Los compuestos de la invención se unen selectivamente al receptor CB2, y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor CB2.

En vista de su capacidad para unirse al receptor CB2, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de los siguientes trastornos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio crónico (por ejemplo, dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y conservación de la estructura de la articulación; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con gripe u otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia sin úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; dismenorrea, dolor crónico, algesia de dolor dental, dolor pélvico, dolor post-ictus y dolor menstrual.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la modificación de la enfermedad o conservación de la estructura de la articulación en la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de una lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. Puede producirse lesión neuronal en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o caso que hizo que los provocaran. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia del trigémino; y dolor debido a un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen una eficacia limitada, rara vez se consigue un control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor punzante y penetrante espontáneo o quemazón en curso. Además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía), o una ausencia o déficit en la vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la fiebre.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones cutáneas (por ejemplo quemaduras solares, quemaduras, eccemas, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido del ojo (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad de colémbófilo, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialiforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis, esofagitis, trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tal como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus sistémico eritematoso, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de hiperreflexia de la vejiga después de una inflamación de la vejiga.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órgano. Los compuestos de fórmula (I) también son eficaces para aumentar la latencia de la infección por el VIH.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de enfermedades de la función anómala de las plaquetas (p. ej., enfermedades vasculares oclusivas).

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de neuritis, acidez estomacal, disfagia, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis o prurito.

10

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles para preparar un fármaco con acción diurética.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de la impotencia o disfunción eréctil.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) también son útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Los compuestos de fórmula (I) son útiles también en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y en la neurodegeneración tales como la demencia, en particular la demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad neuromotora); demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo infección por VIH); demencia en la enfermedad de Parkinson; metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y lesión cognitiva leve asociada con el envejecimiento, particularmente pérdida de memoria asociada con la edad. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y la neuroinflamación.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en la neuroprotección en el tratamiento de la neurodegeneración después de apoplejía, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares.

30

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento del tinnitus.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, por ejemplo esquizofrenia, depresión (cuyo término se usa en esta memoria para incluir la depresión bipolar, depresión unipolar, episodios de depresión mayor aislados o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de aparición posparto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos con aparición temprana o tardía y con o sin características atípicas, depresión neurótica y fobia social, depresión que acompaña a la demencia, por ejemplo de tipo Alzheimer, trastorno esquizoafectivo o del tipo deprimido, y trastornos depresivos que resultan de afecciones médicas generales incluyendo, pero sin limitar, infarto de miocardio, diabetes, aborto natural o aborto, etc.), trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizado y trastorno de ansiedad social), trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático, trastornos de la memoria incluida la demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con la edad, trastornos del comportamiento alimentario incluidas la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, disfunción sexual, trastornos de sueño (incluidos alteraciones del ritmo circadiano, disomnio, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), síndrome de abstinencia de toxicomanías tales como cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos de tipo fenciclidina), opiáceos (p. ej., cannabis, heroína, morfina), anfetamina o fármacos relacionados con la anfetamina (p. ej., dextroanfetamina, metilanfetamina) o una de sus combinaciones.

50

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles para prevenir o reducir la dependencia de, o prevenir o reducir la tolerancia o invertir la tolerancia a, un agente inductor de dependencia. Los ejemplos de agentes inductores de dependencia incluyen opiáceos (por ejemplo, morfina), depresores del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) y nicotina.

55

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de la disfunción renal (nefritis, en particular glomerulonefritis mesangial proliferativa, síndrome nefrítico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea) y cáncer de colon.

- 60 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para el tratamiento de hiperreflexia de la vejiga después de una inflamación de la vejiga.

Hay que entender que las referencias al tratamiento incluyen tanto el tratamiento de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico salvo que se exponga lo contrario de forma explícita.

65

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina humana o veterinaria.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una afección que está medida por la actividad de los receptores de cannabinoides 2.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para tratar a un ser humano o animal que padece una afección que está mediada por la actividad de receptores de cannabinoides 2 que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de una afección tal como un trastorno inmunitario, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

15 Preferiblemente, el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, músculo esquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña. Más preferiblemente, el dolor inflamatorio es dolor asociado con la artritis reumatoide u osteoartritis.

20 Para usar un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo adaptado para uso en medicina humana o veterinaria.

25 Como se usa en este documento, “modulador” significa antagonista, agonista parcial o completo y agonista inverso. En una realización de los presentes moduladores, son agonistas.

30 El término “tratamiento” o “tratar”, como se usa en este documento, incluye el tratamiento de trastornos establecidos y también incluye su profilaxis. El término “profilaxis” se usa en este documento para hacer referencia a la prevención de los síntomas en un sujeto que ya padece la enfermedad o prevenir la recurrencia de los síntomas en un sujeto que padece la enfermedad y no se limita a la prevención completa de una enfermedad.

35 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden administrarse de una manera convencional para el tratamiento de las enfermedades indicadas, por ejemplo por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, intranasal, transdérmica, rectal, por inhalación o por administración bucal.

40 Las composiciones de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar. Una formulación en jarabe en general consistirá en una suspensión o disolución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente saporífero o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, sulfato de calcio dihidratado, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de cápsula, cualquier encapsulación convencional es adecuada, por ejemplo, empleando los vehículos mencionados anteriormente en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición esté en forma de una cápsula con envuelta de gelatina blanda se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico de rutina usado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y se incorporan en una envuelta de cápsula de gelatina blanda.

50 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión de un compuesto o derivado en un vehículo acuoso o no acuoso estéril, que opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

55 Las composiciones típicas para inhalación están en forma de disolución, suspensión o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

60 Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo que es activo cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras vegetales de bajo punto de fusión o grasas o sus análogos sintéticos.

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

Preferentemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, una cápsula o una dosis medida con aerosol, de modo que el paciente puede administrar una dosis aislada.

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene convenientemente de 0,01 mg/Kg a 500 mg/Kg, por ejemplo de 0,1 mg a 500 mg/Kg, y preferiblemente de 0,01 mg a 100 mg/Kg, por ejemplo de 1 mg/Kg a 100 mg/Kg, y cada unidad de dosificación para la administración parenteral contiene convenientemente de 0,1 mg a 100 mg/Kg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo calculado como ácido libre. Cada

unidad de dosificación para administración intranasal contiene convenientemente 1-400 mg y preferentemente de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica convenientemente contiene de 0,01 a 5,0% de un compuesto de fórmula (I).

El régimen de dosificación diario para la administración oral convenientemente es de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para la administración parenteral convenientemente es de aproximadamente 0,001 mg/Kg a 40 mg/Kg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para la administración intranasal y la inhalación oral convenientemente es de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/persona. El ingrediente activo puede administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada.

Puede ser ventajoso preparar los compuestos de la presente invención como nanopartículas. Esto puede mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos. Para los propósitos de la presente invención "en nanopartículas" se define como partículas sólidas con el 50% de las partículas con un tamaño de partículas menores de 1  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor que 0,75  $\mu\text{m}$ .

El tamaño de las partículas sólidas del compuesto (I) puede determinarse por difracción láser. Una máquina adecuada para determinar el tamaño de partículas por difracción láser es un analizador del tamaño de partículas láser Lecotrac, que usa un banco óptico HELOS equipado con una unidad de dispersión QUIXEL.

Se conocen numerosos procesos para la síntesis de partículas sólidas en forma de nanopartículas. Típicamente, estos procedimientos implican un procedimiento de molienda, preferiblemente un procedimiento de molienda en húmedo en presencia de un agente modificador de la superficie que inhibe la agregación y/o el crecimiento de cristales de las nanopartículas una vez formados. Alternativamente, estos procedimientos pueden implicar un procedimiento de precipitación, preferiblemente un procedimiento de precipitación en un medio acuoso de una disolución del fármaco en un disolvente no acuoso.

En las patentes y publicaciones indicadas a continuación se describen procesos representativos para la preparación de partículas sólidas en forma de nanopartículas.

Patente de EE.UU. N° 4,826,689 to Violanto & Fischer, Patente de EE.UU. N° 5,145,684 to Liversidge *et al.*

Patente de Estados Unidos N° 5.298.262 de Na & Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.302.401 de Liversidge *et al.*

Patente de Estados Unidos N° 5,336,507 de Na & Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5,340,564 de Illig & Sarpotdar.

Patente de Estados Unidos N° 5.346.702 de Na Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.352.459 de Hollister *et al.*

Patente de Estados Unidos N° 5.346.702 de Na Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.352.459 de Hollister *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,354,560 de Lovrecich, Patente de Estados Unidos N° 5,384,124 de Courteille *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,429,824 de June, Patente de Estados Unidos N° 5,503,723 de Ruddy *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,510,118 de Bosch *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,518 de Bruno *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,518,738 de Eickhoff *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,534,270 de De Castro, Patente de Estados Unidos N° 5,536,508 de Canal *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,552,160 de Liversidge *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,560,931 de Eickhoff *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,560,932 de Bagchi *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,565,188 de Wong *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,571,536 de Eickhoff *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,573,783 de Desieno & Stetsko, Patente de Estados Unidos N° 5,580,579 de Ruddy *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,585,108 de Ruddy *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,587,143 de Wong, Patente de Estados Unidos N° 5,591,456 de Franson *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,622,938 de Wong, Patente de Estados Unidos N° 5,662,883 de Bagchi *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,665,331 de Bagchi *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,718,919 de Ruddy *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5,747,001 de Wiedmann *et al.*, documentos WO93/25190, WO96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 y WO 01/41760.

Tales procesos pueden adaptarse fácilmente para la preparación del compuesto (I) en forma de nanopartículas.

El procedimiento preferiblemente usa una etapa de molienda en húmedo que se lleva a cabo en un molino tal como un molino de dispersión con el fin de producir una forma en nanopartículas del compuesto. Los procedimientos pueden ponerse en práctica usando una técnica de trituración en húmedo convencional, tal como la descrita en Lachman *et al.*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Capítulo 2, "Milling" pág.45 (1986).

En otra mejora, el documento WO02/0019 (SmithKline Beecham plc) describe un procedimiento de trituración en húmedo usando un molino en el que al menos algunas de las superficies están hechas de nilón (poliamida) que comprende uno o más lubricantes internos, para uso en la preparación de partículas sólidas de un fármaco en forma de nanopartículas.

Los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de nanopartículas triturando en húmedo una suspensión de compuesto en un molino que tiene al menos una cámara y medios de agitación, comprendiendo dicha cámara o cámaras y/o dichos medios de agitación un nilón lubricado, como se describe en el documento WO02/00196.

La suspensión de un compuesto de la invención para uso en trituración en húmedo típicamente es una suspensión líquida del compuesto grueso en un medio líquido. Por "suspensión" se entiende que el compuesto es esencialmente insoluble en el medio líquido. Los medios líquidos representativos incluyen un medio acuoso. Usando el proceso descrito anteriormente, el tamaño medio de las partículas del compuesto grueso de la invención puede ser de hasta 1 mm de diámetro. Esto ventajosamente evita la necesidad de pre-procesar el compuesto.

El medio acuoso que se va a someter a la molienda comprende el compuesto (I) presente de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en p/p, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en p/p, más preferiblemente aproximadamente 20% en p/p.

El medio acuoso puede comprender además uno o más vehículos solubles en agua farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la estabilización estérica y el posterior procesamiento del compuesto (I) después de la trituración para dar una composición farmacéutica por ejemplo por secado por pulverización. Los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para la estabilización estérica y el secado por pulverización son tensioactivos tales como poloxámeros, lauril sulfato sódico y polisorbatos, etc; estabilizantes tales como celulosas, por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa; y vehículos tales como carbohidratos, por ejemplo manitol.

El medio acuoso a someter a la trituración puede comprender además hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/p.

El proceso puede comprender la etapa posterior de secar el compuesto de la invención para producir un polvo.

Por consiguiente, un proceso adecuado para preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención comprende producir un compuesto de fórmula (I) en forma de nanopartículas y después opcionalmente secar para dar un polvo. Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en partículas sólidas en forma de nanopartículas, en mezcla con uno o más vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por "secado" se entiende la eliminación del agua u otro vehículo líquido usado durante el proceso para mantener el compuesto de fórmula (I) en suspensión o disolución líquida. Esta etapa de secado puede ser cualquier proceso para secar conocido en la técnica, incluyendo liofilización, granulación por pulverización o secado por pulverización. De estos métodos se prefiere particularmente el secado por pulverización. Todas estas técnicas son bien conocidas en la técnica. El secado por pulverización/granulación en lecho fluido de composiciones trituradas se realiza de la manera más adecuada usando un secador por pulverización tal como un Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Dinamarca], o un secador de lecho fluido, tal como los fabricados por Glatt, Alemania.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente en este documento, en forma de un polvo seco, que se puede obtener por trituración en húmedo de partículas sólidas de un compuesto de fórmula (I) seguido de secado por pulverización de la suspensión resultante.

Preferiblemente, la composición farmacéutica como se ha definido en lo que antecede, comprende además HPMC presente en una cantidad menor que 15% en p/p, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 10% en p/p.

Los compuestos para el receptor CB<sub>2</sub> para usar en la presente invención se pueden usar combinados con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib o COX-189; inhibidores de la 5-lipooxigenasa; AINES, tales como aspirina, diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas de receptores de leucotrienos; DMARD tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueantes de los canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA, tales como antagonistas del receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptina; antiepilépticos estabilizadores de neuronas; inhibidores de la captación monoamínica tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; agonistas de 5HT<sub>1</sub> tales como triptanos, por ejemplo sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan o rizatriptan; ligandos del receptor EP<sub>1</sub>, ligandos del receptor EP<sub>4</sub>; ligandos del receptor EP<sub>2</sub>; ligandos del receptor EP<sub>3</sub>; antagonistas de EP<sub>4</sub>; antagonistas de EP<sub>2</sub> y antagonistas de EP<sub>3</sub>; ligandos del receptor de bradiquinina y ligandos del receptor de vanilloides, fármacos contra la artritis reumatoide, por ejemplo fármacos anti-TNF, por ejemplo enbrel, remicade, fármacos anti-IL-1, o DMARDS por ejemplo leflunamida. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

En las Patentes de Estados Unidos N° 5.474.995; en los documentos US5.633.272; US5.466.823, US6.310.099 y US6.291.523; y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 y WO02/18, se describen otros inhibidores de la COX-2.

5 El compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT<sub>3</sub>, antagonistas de NK-1, agonistas de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.

10 Los antagonistas de 5HT<sub>3</sub> adecuados que pueden usarse en combinación del compuesto de la invención incluyen, por ejemplo ondansetrón, granisetron, metoclopramida.

Los agonistas de serotonina adecuados que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen sumatriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

15 Los SSRI adecuados que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

Los SNRI que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

20 Los antidepresivos tricíclicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen bupropión y amineptina.

25 Se apreciará que los compuestos de cualquiera de las combinaciones o composiciones anteriores pueden administrarse simultáneamente (en la misma o diferentes formulaciones farmacéuticas), por separado o secuencialmente.

30 De esta manera, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, así que las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

40 Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica.

#### 45 *Determinación de la actividad agonista del receptor de cannabinoides CB1*

La actividad agonista del receptor CB1 de cannabinoides de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

#### 50 *Método experimental*

Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor CB1 humano de cannabinoides por integración de una caja de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levaduras MMY23. Este cassette constaba de una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB1 humano flanqueada por el promotor de levaduras GPD en el extremo 5' de CB1 y una secuencia terminadora de la transcripción en el extremo 3' de CB1. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero, en donde los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 se sustituyen por los 5 aminoácidos C-terminales de Gai3 humano (como describen Brown *et al.* (2000), Yeast **16**:11-22). Las células se hicieron crecer a 30°C en medio de levaduras sintético completo (SC) líquido (Guthrie y Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6 DO<sub>600</sub>/ml).

60 Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE<sub>50</sub> (la concentración requerida para producir 50% de la respuesta máxima) se estimaron usando 5 diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación de fondo negro transparente de NUNC (96 ó 384 pocillos). Las células se suspendieron con una densidad 0,2 DO<sub>600</sub>/ml en medio SC que carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y complementado con 3-aminotriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M pH 7,0, y di-β-D-glucopiranosido de fluoresceína (FDGlu) 20 μM. Esta mezcla (50 l por pocillo para placas de 384 pocillos, 200 μl por pocillo para placas de 96 pocillos), se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de la incubación a 30°C durante 24 h, se

determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu en fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levadura endógena producida durante el crecimiento celular estimulado con agonista, usando un lector de placa de microvaloración Spectrofluor (Tecan; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). La fluorescencia se representó frente a la concentración de compuesto y la curva iterativamente se ajustó usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de la concentración. La eficacia ( $E_{\max}$ ) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{compuesto X}]} - \text{Min}_{[\text{compuesto X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

donde  $\text{Max}_{[\text{compuesto X}]}$  y  $\text{Min}_{[\text{compuesto X}]}$  son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y  $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$  y  $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$  son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en ToCris). Los valores de la relación molar equieficaz (EMR) se calcularon a partir de la ecuación

$$\text{EMR} = \text{CE}_{50 [\text{compuesto X}]} / \text{CE}_{50 [\text{HU210}]}$$

Donde  $\text{CE}_{50 [\text{compuesto X}]}$  es la  $\text{CE}_{50}$  del compuesto X y  $\text{CE}_{50 [\text{HU210}]}$  es la  $\text{CE}_{50}$  de HU210.

Los compuestos de los ejemplos ensayados de acuerdo con este método tenían unos valores de  $\text{CE}_{50} > 30,000$  a en el receptor CB1 humano clonado de cannabinoides.

#### Determinación de la actividad agonista del receptor de cannabinoides CB2

La actividad agonista de receptor CB2 de cannabinoides de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

#### Método experimental

Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor CB2 humano de cannabinoides por integración de una caja de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levaduras MMY23. Este casete consistía en una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB2 humano flanqueada por el promotor de levadura GPD hacia el extremo 5' de CB2 y una secuencia terminadora de la transcripción de levadura hacia el extremo 3' de CB2. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero, en donde los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 se sustituyen por los 5 aminoácidos C-terminales de Gai3 humano (como describen Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Las células se hicieron crecer a 30°C en medio de levaduras sintético completo (SC) líquido (Guthrie y Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6  $\text{DO}_{600}/\text{ml}$ ).

Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de  $\text{CE}_{50}$  (la concentración requerida para producir 50% de la respuesta máxima) se estimaron usando diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación de fondo negro transparente de NUNC (96 ó 384 pocillos). Las células se suspendieron con una densidad 0,2  $\text{DO}_{600}/\text{ml}$  en medio SC que carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y complementado con 3-aminotriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M pH 7,0, y di-β-D-glucopiranosido de fluoresceína (FDGlu) 20  $\mu\text{M}$ . Esta mezcla (50  $\mu\text{l}$  por pocillo para placas de 384 pocillos, 200  $\mu\text{l}$  por pocillo para placas de 96 pocillos), se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de la incubación a 30°C durante 24 h, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu en fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levadura endógena producida durante el crecimiento celular estimulado con agonista, usando un lector de placa de microvaloración Spectrofluor (Tecan; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). La fluorescencia se representó frente a la concentración de compuesto y la curva iterativamente se ajustó usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de la concentración. La eficacia ( $E_{\max}$ ) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{compuesto X}]} - \text{Min}_{[\text{compuesto X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

donde  $\text{Max}_{[\text{compuesto X}]}$  y  $\text{Min}_{[\text{compuesto X}]}$  son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y  $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$  y  $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$  son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en ToCris). Los valores de la relación molar equieficaz (EMR) se calcularon a partir de la ecuación

$$\text{EMR} = \text{CE}_{50 [\text{compuesto X}]} / \text{CE}_{50 [\text{HU210}]}$$

donde  $\text{CE}_{50 [\text{compuesto X}]}$  es la  $\text{CE}_{50}$  del compuesto X y  $\text{CE}_{50 [\text{HU210}]}$  es la  $\text{CE}_{50}$  de HU210.



## ES 2 277 149 T3

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 4, 15, 17 a 24, 44 a 58, 70 a 73 y 78, ensayados de acuerdo con este método tuvieron valores de  $CE_{50}$  menores que 300 nM y valores de eficacia >50% en el receptor humano clonado de cannabinoides CB2.

5 Los compuestos de los Ejemplos 5 a 8, 14, 16, y 25 a 32, 74 a 76 tuvieron valores de  $CE_{50}$  >300 nM pero <1000 nM y eficacia >50% en el receptor CB2 humano clonado de cannabinoides.

Los compuestos de los Ejemplos 9 a 13, 33 a 43, y 59 a 69, 77 a 79 tuvieron valores de  $CE_{50}$  >1000 nM y/o eficacia <50% en el receptor CB2 humano clonado de cannabinoides.

10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitantes de las realizaciones de la presente invención.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente memoria y representan:

15 THF es tetrahidrofurano,

DDQ es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

PTFE es politetrafluoroetileno;

20 HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución;

DMF es N,N-dimetilformamida

25 EtOH es etanol

Todos los datos experimentales de la NMR se registraron a 4,00 MHz a menos que se indique de otra manera.

30 *Condiciones, instrumentos y programas informáticos utilizados para la autopurificación dirigida por masa*

Bomba de gradiente Waters 600, tratamiento de muestra Waters 2700, Tratamiento de Reactivo Waters, espectrómetro de masas Micromass ZMD, recolector de fracciones Gilson 202 -colector de desechos Gilson Aspec.

35 *Software*

Micromass Masslynx versión 3.5.

*Columna*

40 La columna usada típicamente es una columna Supelco ABZ+ cuyas dimensiones son 10 mm de diámetro interno por 100 mm de longitud. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es 5  $\mu$ m.

*Disolventes*

45 A. Disolvente acuoso= Agua + Ácido Fórmico al 0,1%

B. Disolvente orgánico = MeCN: Agua 95:5 + Ácido Fórmico al 0,05%

50 Disolvente de constitución = MeOH: Agua 80:20 + acetato de amonio 50 mMol

Disolvente para lavar las agujas = MeOH: Agua: DMSO 80:10:10.

*Métodos*

55 Se usan cinco métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés.

Todos tienen un caudal de 20 ml/min y un tiempo de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de columna de 5 minutos y una etapa de re-equilibrio.

60 Método 1 MDP 1,5-2,2 = 0-30%B

Método 2 MDP 2,0-2,8 = 5-30% B

65 Método 3 MDP 2,5-3,0 = 15-55%B

Método 4 MDP 2,8-4,0 = 30-80% B

## ES 2 277 149 T3

Método 5 MDP 3,8-5,5 = 50-90% B

Condiciones, equipo y programa informático usado para el sistema HPFC Biotage Horizon

Columna: Biotage C18HS 25+S

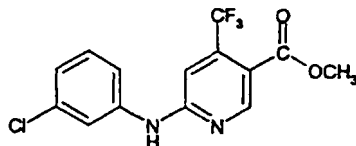
Volumen de fracción: 9 ml; Umbral para UV: 0,03AU

Disolvente A= Agua, B= Acetonitrilo; Gradiente:

Volumen (ml)	a	B
0	70%	30%
240	0%	100%

Descripción 1

6-(3-Clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotinato de metilo

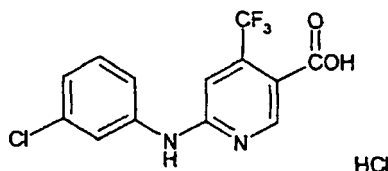


Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)-nicotinato de metilo (0,7 g, ex Fluorochem) y 3-cloroanilina (0,62 mL) se calentó a 120°C durante 6 h. La mezcla de reacción solidificó y los cristales brutos se usaron en la siguiente etapa sin más purificación.

LC-MS (ESI+): t = 10,20 min, (MH+) 331 y 333.

Descripción 2

Hidrocloruro de ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotínico

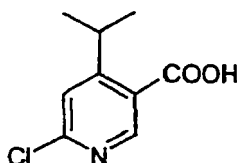


A una suspensión de 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotinato de metilo (Descripción 1) (1,0 g) in etanol (5 mL) se añadió una disolución de hidróxido de potasio (510 mg) en agua (5 mL) y la disolución se agitó a reflujo durante 30 min. Después de separar el etanol a presión reducida, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se lavó dos veces con diclorometano. Se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 1 y el sólido precipitado se separó por filtración y se secó *a vacío* a 60°C para proporcionar ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotínico como su sal hidrocloruro (0,62 g).

LC-MS (ESI+): t = 8,51 min, (MH+) 317 y 319.

Descripción 3

Ácido 6-cloro-4-isopropil-nicotínico



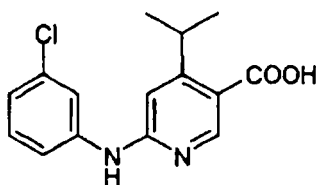
Se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (48 ml) a lo largo de 1 hora a una disolución de ácido 6-cloronicotínico (Aldrich) (6,0 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 0° en atmósfera de nitrógeno y la disolución se agitó a 0° durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 15 horas. Se enfrió a -60° y se añadieron sucesivamente ácido acético (48 ml), tetrahidrofurano (40 ml) y acetato de manganeso (III) dihidratado (20,4 g). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (150 ml) y agua (120 ml), y la capa acuosa se separó y lavó con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y evaporaron a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía sobre gel de sílice usando 3:1 isohexano:acetato de etilo, ácido 6-cloro-4-isopropil-nicotínico (2,31 g).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,21 (6H, d), 3,76 (1 H, m), 7,60 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 13,55 (1 H, s ancho).

LC/MS t = 2,6 min, [MH<sup>+</sup>] 200 concordante con la fórmula molecular C<sub>9</sub>H<sub>10</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>

#### Descripción 4

*Ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-isopropil-nicotínico*



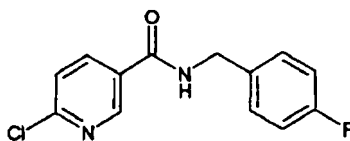
Una mezcla de ácido 6-cloro-4-isopropil-nicotínico (Descripción 3) (0,50 g) y 3-cloroanilina (265 mg) se agitó a 120° durante 1,5 horas. Se añadió isopropanol se añadió y se enfrió la mezcla. El sólido insoluble se separó por filtración, se lavó sucesivamente con isopropanol y éter y se secó a vacío a 50° para proporcionar ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-isopropil-nicotínico (0,51 g).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,19 (6H, d), 3,93 (1 H, m), 6,85 (1 H, s), 6,99 (1 H, d), 7,31 (1 H, t), 7,53 (1H, d), 8,00 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 9,73 (1 H, s), 12,6 (1 H, s ancho).

LC/MS t = 3,63 min, [MH<sup>+</sup>] 291, concordante con la fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>15</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>.

#### Descripción 5

*6-Cloro-N-(4-fluoro-bencil)-nicotinamida*

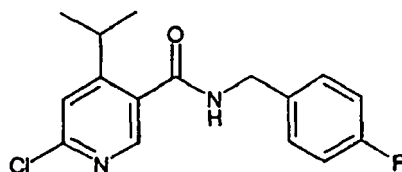


Una disolución de 4-fluorobencilamina (4,6 g) y trietilamina (5,57 g) en diclorometano (60 ml) se añadió a lo largo de 1 hora a una disolución agitada de cloruro de 6-cloronicotinoílo (Lancaster Synthesis) (6,46 g) en diclorometano (60 ml) a 0° en atmósfera de nitrógeno. La agitación se continuó durante 1 hora, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y agua. La capa orgánica seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se evaporó a sequedad, y se trituró con diclorometano para dar 6-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-nicotinamida (6,83 g).

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  4,47 (2H,d), 7,18 (2H, t), 7,37 (2H, m), 7,66 (1 H, d), 8,28 (1 H, d), 8,85 (1H, s), 9,31 (1 H, t).

LC/MS t = 2,50 min, [MH<sup>+</sup>] 265.

## Descripción 6

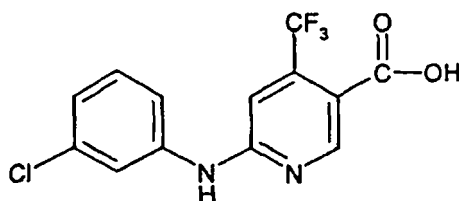
*6-Cloro-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida*

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 38 ml) a lo largo de 30 min a una disolución agitada de 6-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-nicotinamida (Descripción 5) (6,83 g) en THF (35 ml) a 0° en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la disolución se enfrió a 0°, y se trató con metanol seco (6 ml) a lo largo de 3 min. Después de 15 min, se añadió DDQ (6,45 g) y se continuó la agitación durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida hasta un volumen de 6 a 7 ml. El aceite se calentó a 50°, se trató con t-butil metil éter (120 ml), y se agitó a 55° durante 1 h. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con t-butil metil éter. Los filtrados combinados se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en Biotage sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con isohexano/acetato de etilo (7:3) para dar 6-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida (4,45 g).

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,20 (6H, d), 3,22 (1 H, multiplete, 4,46 (2H, d), 7,18 (2H, t), 7,39 (2H, m), 7,55 (1H, s), 8,37 (1H, s), 9,15 (1 H, t).

LC/MS  $t = 3,0$  min,  $[MH^+]$  307.

## Descripción 7

*Ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotínico*

Se añadió una disolución de KOH (1,68 g, 31 mmol) en 30 mL de EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) a la mezcla bruta de la Descripción 1 y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. La disolución se concentró a vacío, se diluyó con agua y se lavó tres veces (3 x 15 mL) con dietil éter. Tras acidular la capa acuosa a pH1 con 37% HCl, el compuesto del título se separó por precipitación como la sal hidroc্লoruro, que se filtró y se secó a vacío. El sólido (2,05 g, 5,82 mmol) se suspendió después en diclorometano (25 mL), en presencia de PS-diisopropiletilamina (1,5 g, 5,8 mmol, carga 3,88 mmol/g, ex Argonaut Technologies) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de filtrar la resina y evaporar a vacío el disolvente, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (1,5 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,16 (s ancho, 1H); 10,28 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,58(ddd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,06(ddd, 1H).

MS  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>): 317 ( $MH^+$ ).

## Descripción 8

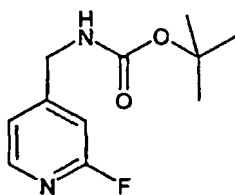
*Dihidroc্লoruro de C-(2-fluoro-piridin-4-il)-metilamina*(a). *4-Bromometil-2-fluoro-piridina*

A una disolución de 2-fluoro-4-metilpiridina (1,0 g, ex Lancaster) en tetrac্লoruro de carbono (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,6 g, ex Lancaster) y 1,1'- azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (100 mg, ex Aldrich). Después la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. El tetrac্লoruro de carbono se separó a presión reducida y el sólido aceitoso bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

LC/MS,  $t = 2,38$  min,  $[MH^+]$  190 y 192.

## ES 2 277 149 T3

(b). *Éster de terc-butilo del ácido (2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-carbámico*



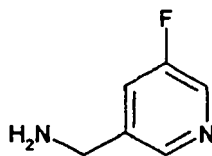
A la 4-bromometil-2-fluoro-piridina bruta en un baño de hielo se añadió una disolución de amoníaco al 25% (10 ml, ex BDH) y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 h. La disolución de amoníaco se separó a presión reducida y el residuo sólido aceitoso amarillo se disolvió en diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (1 ml). La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió trietilamina (1,5 ml, ex BDH) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (1,0 g, ex Avocado). La disolución se agitó a 0°C durante 1 h, y después se separó el diclorometano a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite amarillo. Este se purificó por cromatografía con Biotage (100 g, columna de sílice) eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (358 mg).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,40 (9H, s), 4,20 (2H, d), 6,97 (1 H, s), 7,20 (1 H, d), 7,60 (1 H, t), 8,17 (1 H, d)

LC/MS, t = 2,60 min, [M - Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 171.

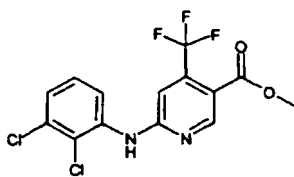
c) El éster de terc-butilo del ácido (2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-carbámico (350 mg) se trató a temperatura ambiente con ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó durante 2 h. El precipitado blanco se filtró, se lavó con éter de reciente aportación para dar el compuesto del título (200 mg).

NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  4,14 (2H, d), 7,38 (1H, s), 7,51 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,82 (3H, s).



### Descripción 9

*Éster metílico de ácido 6-(2,3-Dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotínico*

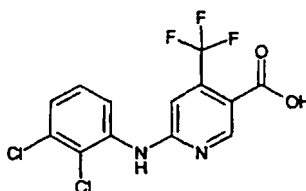


Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)-nicotinato (2,0 g, 8,37 mmol, ex Fluorochem) y 2,3-dicloroanilina (4,06 g, 25 mmol) se calentó a 130°C durante 18 h, para proporcionar el compuesto del título que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

MS m/z (ESI<sup>+</sup>): 365 (MH<sup>+</sup>).

### Descripción 10

*Ácido 6-(2,3-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotínico*



## ES 2 277 149 T3

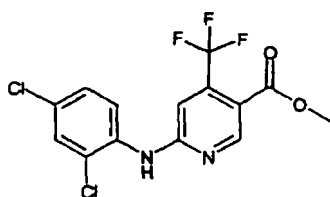
Se añadió una disolución de KOH (1,4 g, 25 mmol) en 20 mL de EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) a la mezcla bruta de la Descripción 9 y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. La disolución se concentró a vacío, se diluyó con agua y se lavó tres veces (3 x 15 mL) con dietil éter. Tras acidular la capa acuosa a pH1 con HCl del 37%, el compuesto del título se separó por precipitación como la sal hidrocloreto, que se filtró y se secó a vacío. El sólido (2,7 g, 7 mmol) se suspendió después en diclorometano (20 mL), en presencia de PS-diisopropiletilamina (1,80 g, 7 mmol, carga 3,88 mmol/g, ex Argonaut Technologies) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de filtrar la resina y evaporar a vacío el disolvente, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (2,45 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,17 (s ancho, 1H); 9,61 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H).

MS m/z (ESI<sup>+</sup>): 351 (MH<sup>+</sup>).

### Descripción 11

*Éster metílico de ácido 6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotínico*

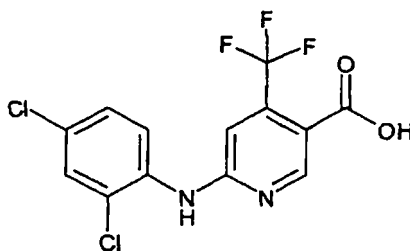


Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)-nicotinato (2,0 g, 8,37 mmol, ex Fluorochem) y 2,4-dicloroanilina (4,05 g, 25 mmol) se calentó a 130°C durante 15 h, para proporcionar el compuesto del título que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

MS m/z (ESI<sup>+</sup>): 365 (MH<sup>+</sup>).

### Descripción 12

*Ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotínico*

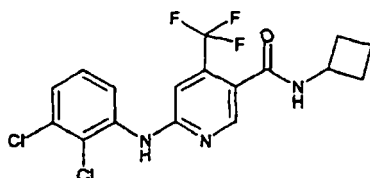


Se añadió una disolución de KOH (1,4 g, 25 mmol) en 20 mL de EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) a la mezcla bruta de la Descripción 11 y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. La disolución se concentró a vacío, se diluyó con agua y se lavó tres veces (3 x 15 mL) con dietil éter. Tras acidular la capa acuosa a pH1 con HCl del 37%, el compuesto del título se separó por precipitación como la sal hidrocloreto, que se filtró y se secó a vacío. El sólido (2,89 g, 7,5 mmol) se suspendió después en diclorometano (20 mL), en presencia de PS-diisopropiletilamina (1,93 g, 7,5 mmol, carga 3,88 mmol/g, ex Argonaut Technologies) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de filtrar la resina y evaporar a vacío el disolvente, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (2,62 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,16 (s ancho, 1H); 9,49 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,40 (s, 1H).

MS m/z (ESI<sup>+</sup>): 351 (MH<sup>+</sup>).

## Descripción 13

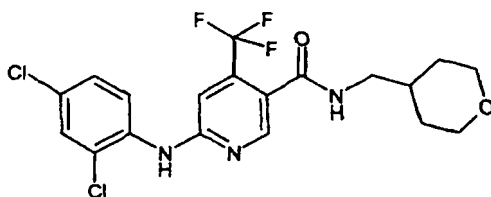
*6-(2,3-Dicloro-fenilamino)-N-(ciclobutil)-4-trifluorometil-nicotinamida*

Se añadieron N-metilmorfolina (48 uL, 0,43 mmol), ciclobutilamina (13 mg, 0,18 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (32 mg, 0,17 mmol) a una disolución de ácido 6-(2,3-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometilnicotínico (Descripción 10) (50 mg, 0,14 mmol) en dimetilformamida (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, se evaporó la dimetilformamida a presión reducida y se añadió diclorometano. La disolución se lavó con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (5 mL), con agua (10 mL), después con salmuera (2 x 3 mL) y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (46 mg, rendimiento = 81%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,27 (s ancho, 1H); 8,66 (d ancho, 1 H); 8,27 (s, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,42-7,31 (m, 3H); 4,30 (m, 1H); 2,21 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,66 (m, 2H).

MS m/z (EI+); TSQ 700; fuente 180°C; 70 V; 200 uA: 403 ( $\text{M}^+$ ), 375, 332.

## Descripción 14

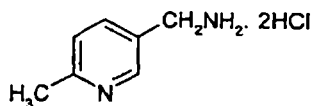
*6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-trifluorometil-nicotinamida*

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (33 mg, 0,24 mmol), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (17 mg, 0,14 mmol) y PS-carbodiimida (218 mg, 0,28 mmol, carga 1,31 mmol/g, ex Argonaut Technologies) a una disolución de ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometilnicotínico (Descripción 12) (75 mg, 0,21 mmol) en 3 mL de diclorometano. Después de agitación orbital a temperatura ambiente durante una noche, la resina se filtró y se lavó repetidamente con diclorometano; el filtrado se trató con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%. La capa orgánica se separó a través de un cartucho separador de fases, se secó sobre sulfato de sodio y evaporó a vacío. El residuo sólido se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (44 mg, rendimiento = 46%).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,18 (s, 1H); 8,48 (t ancho, 1 H); 8,27 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,37 (s, 1H); 3,84 (dd, 2H); 3,26 (dd, 2H); 3,10 (dd, 1 H); 1,74 (m, 1H); 1,60 (d ancho, 2 H); 1,18 (m, 2H).

MS m/z (EI+); TSQ 700; fuente 180°C; 70 V; 200 uA: 447 ( $\text{M}^+$ ), 412, 333, 314.

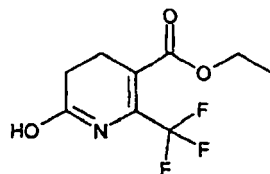
## Descripción 15

*Dihidrocloreto de (6-metil-piridin-3-il)-metilamina*

Una mezcla de 5-ciano-2-metilpiridina (ex Lancaster) (0,5 g), níquel Raney (0,5 g) y ácido acético (15 ml) se hidrogenó a 3,5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi) durante 24 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) y la disolución se alcalinizó a pH 9 con carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (25 ml y después 2 x 10 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en éter y la disolución se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (1,5 ml). El disolvente se separó a presión reducida para dar, después de la trituración con isopropanol caliente, dihidrocloreto de (6-metil-piridin-3-il)-metilamina (35 mg).

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,71 (3H, s), 4,19 (2H, d), 7,84 (1 H, d), 8,43 (1 H, d), 8,66 (3H, ancho s), 8,86 (1H, s).

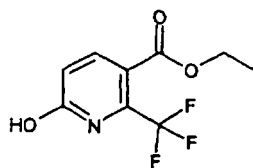
## Descripción 16

*Éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-trifluorometil-4,5-dihidropiridin-3-carboxílico*

Una mezcla de 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (14,7 mL, 0,1 mol, 1,6 eq), acrilamida (4,5 g, 0,063 mol, 1,0 eq) y ácido p-toluenosulfónico (0,156 g, 0,82 mmol, 0,013 eq) en tolueno (60 mL) se mantuvo a reflujo durante 38 h con separación azeotrópica de agua (condiciones Dean-Stark). Después, la mezcla de reacción se concentró a un pequeño volumen, por destilación lenta de tolueno a presión atmosférica. Se añadió tolueno (60 mL) y la mezcla de reacción se concentró de nuevo, por destilación lenta de tolueno. Después de repetir esta operación tres veces, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo sólido se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente en gradiente: de hexano/acetato de etilo 9:1 a hexano/acetato de etilo 8:2). El compuesto del título se obtuvo como un sólido pardo (3,8 g, rendimiento = 25%).

LC-MS (ESI+), MH+: 238, 210, 190.

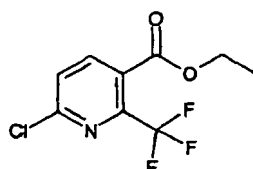
## Descripción 17

*Éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-trifluorometil-nicotínico*

Una disolución del éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-trifluorometil-4,5-dihidro-piridin-3-carboxílico (Descripción 16) (4,7 g, 19,8 mmol, 1 eq) y N-bromosuccinimida (3,51 g, 19,8 mmol, 1 eq) en 15 mL de tetracloruro de carbono se calentó a reflujo durante 20 h. El precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido pardo que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente en gradiente: de hexano/acetato de etilo 9:1 a hexano/acetato de etilo 8:2). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (4,3 g, rendimiento = 92%).

LC-MS (ESI+), MH+: 236.

## Descripción 18

*Éster etílico del ácido 6-cloro-2-trifluorometil-nicotínico*

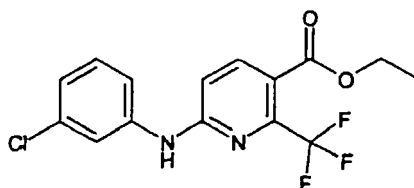
Una mezcla de éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-trifluorometil-nicotínico (Descripción 17) (2,6 g, 11,0 mmol, 1,0 eq) y diclorofosfato de fenilo (2,47 mL, 16,5 mmol, 1,5 eq) se calentó bajo irradiación de microondas durante 30 min (170°C, potencia = 70 W). La mezcla de reacción se vertió en hielo, se agitó durante 20 min y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). El pH se ajustó a 10, por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y después la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo sólido resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente en gradiente: de hexano a hexano/acetato de etilo 98:2) para dar 1,7 g del compuesto del título (rendimiento = 61%).

LC-MS (ESI+), MH+: 254 y 256.



## Descripción 19

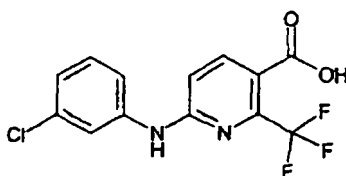
*Éster etílico de ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-2-trifluorometil-nicotínico*



Una mezcla de éster etílico del ácido 6-cloro-2-trifluorometil-nicotínico (Descripción 18) (1,4 g, 5,53 mmol, 1,0 eq) y 3-cloroanilina (2,91 mL, 27,6 mmol, 5,0 eq) se calentó a 160°C durante 52 h para proporcionar un sólido negro que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS (ESI+), MH+: 345 y 347.

## Descripción 20

*Hidrocloreuro de ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-2-trifluorometil-nicotínico*



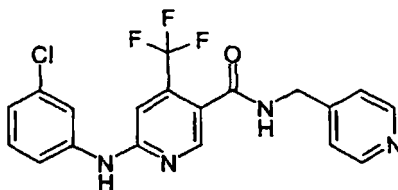
Una disolución de KOH (1,18 g) en agua (25 mL) se añadió a una mezcla de éster etílico de ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-2-trifluorometil-nicotínico bruto de la Descripción 19 en etanol (25 mL) y se mantuvo a reflujo durante 8 h. Después de evaporar el etanol a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (35 mL) y se lavó repetidamente con dietil éter (200 mL x 5 veces). La capa acuosa se trató con HCl conc. para ajustar the pH a 3 y el compuesto del título se separó por precipitación como su sal hidrocloreuro, se filtró y se secó a 40°C en estufa (1,71 g)

LC-MS (ESI+), MH+: 317 y 319.

Las aminas que se acoplan con ácidos para hacer los Ejemplos son todas obtenibles en el mercado, excepto, dihidrocloreuro de C-(2-fluoro-piridin-4-il)-metilamina, (Descripción 8), y C-(1H-imidazol-2-il)-metilamina que tiene el número de registro CAS 53332-80-2, y para la que está descrito un procedimiento de síntesis en la bibliografía, 4-aminometil-benzamida (Ejemplo 8) - solicitud de patente UpJohn WO97/4540 (1997), N-(4-aminometil)-fenil-metanosulfonamida (Ejemplo 12) solicitud de patente de Schering WO90/00548, 4-aminometil-N-metil-benzamida (Ejemplo 13) donde la base libre se prepara como en WO94/17035 que puede convertirse en la sal hidrocloreuro por medios conocidos.

## Ejemplo 1

*(Piridin-4-ilmetil)amida del ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpiridin-5-carboxílico*



A una disolución de hidrocloreuro de ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotínico (Descripción 2) (0,2 g) en dimetilformamida (5 mL) se añadieron N-metilmorfolina (283  $\mu$ L), C-piridin-4-il-metilamina (62  $\mu$ L), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (104 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (118 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, se evaporó la dimetilformamida a presión reducida y se añadió diclorometano. La disolución se lavó con una disolución acuosa de carbonato de potasio al 5% (5 mL), después con salmuera (2 x 3 mL) y se evaporó a presión reducida. La purificación cromatográfica (gel de sílice; hexano, acetato de etilo 8:2) proporcionó el compuesto del título (62 mg).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,95 (1 H, s ancho), 9,1 (1 H, t), 8,55 (3H, m), 8,05 (1 H, s), 7,5 (1 H, d), 7,35 (3H, t), 7,22 (1 H, s), 7,05 (1 H, d), 4,5 (2H, d).

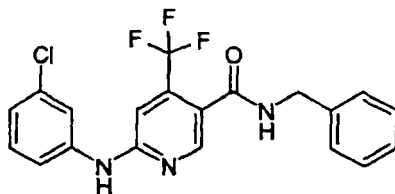
## ES 2 277 149 T3

MS m/z (EI+): 406 y 408 ( $M^+$ ), 299, 236.

IR (KBr): 3467  $\text{cm}^{-1}$ , 3248, 1646.

### 5 Ejemplo 2

*Bencil-amida del ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpiridin-5-carboxílico*



De manera similar al método descrito anteriormente, se hizo reaccionar hidrocloreto de ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotínico (Descripción 2) (0,2 g) con bencilamina (67  $\mu\text{L}$ ) para proporcionar bencilamida de ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpiridin-5-carboxílico (48 mg).

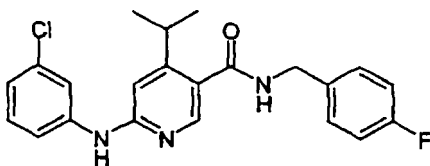
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,9 (1 H, s), 9,0 (1 H, t), 8,5 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,5 (1 H, d), 7,15-7,4 (7H, m), 7,02 (1 H, d), 4,45 (2H, d).

MS m/z (EI+): 405 y 407 ( $M^+$ ), 336, 299, 236.

IR (KBr): 3401  $\text{cm}^{-1}$ , 3308, 1648.

### 30 Ejemplo 3

*6-(3-Clorofenilamino)-N-(4-fluorobencil)-4-isopropil-nicotinamida*



A una disolución de ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-isopropil-nicotínico (Descripción 4) (48 mg) en dimetilformamida (2,5 ml) se añadió sucesivamente N-etilmorfolina (69  $\mu\text{L}$ ), 4-fluorobencilamina (23  $\mu\text{L}$ ), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (40 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (40 mg). La disolución se agitó durante 3 h y se dejó reposar toda la noche. Se separó la dimetilformamida a presión reducida y se añadió acetato de etilo (8 ml). La disolución se lavó secuencialmente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (2 x 5 ml). La disolución secada ( $\text{MgSO}_4$ ) se evaporó para proporcionar el compuesto del título (56 mg).

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,15 (6H, d), 3,43 (1 H, m), 4,41 (2H, d), 6,79 (1 H, s), 6,93 (1 H, d), 7,17 (2H, t), 7,28 (1 H, t), 7,38 (2H, m), 7,46 (1 H, d), 8,06 (1 H, t), 8,21 (1 H, s), 8,91 (1 H, t), 9,44 (1 H, s).

LC/MS t = 3,5 min,  $[\text{MH}^+]$  398.

TABLA 1

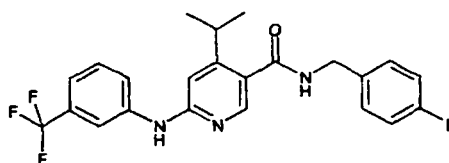
Los compuestos de los Ejemplos 4 a 13 se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.			
Ej. nº	DENOMINACIÓN	Estructura	TR (min), (MH <sup>+</sup> ) Concordante con la fórmula molecular
4	N-Bencil-6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida;		3,6 380 $C_{22}H_{22}^{35}ClN_3O$
5	6-(3-Cloro-fenilamino)-N-(4-ciano-bencil)-4-isopropil-nicotinamida;		3,3 405 $C_{23}H_{21}^{35}ClN_4O$
6	6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metoxi-bencil)-nicotinamida		3,5 410 $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
7	6-(3-Cloro-fenilamino)-N-(3,4-difluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida		3,6 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$

Los compuestos de los Ejemplos 4 a 13 se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

Ej. nº	DENOMINACIÓN	Estructura	TR (min), (MH+) Concordante con la fórmula molecular
8	N-(4-Carbamoil-bencil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida		3,0 423 $C_{23}H_{23}^{35}ClN_4O_2$
9	6-(3-Cloro-fenilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida		3,6 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$
10	6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metanosulfonil-bencil)-nicotinamida		3,2 458 $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_3S$
11	N-(4-Acetilamino-bencil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida		3,1 437 $C_{24}H_{25}^{35}ClN_4O_2$
12	6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metano-sulfonilamino-bencil)-nicotinamida		3,2 473 $C_{23}H_{25}^{35}ClN_4O_3S$
13	6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metilcarbamoil-bencil)-nicotinamida		3,1 437 $C_{24}H_{25}^{35}ClN_4O_2$

## Ejemplo 14

*N*-(4-Fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(3-trifluorometil-fenilamino)-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida (Descripción 6) (80 mg), 3-trifluorometil-anilina (63 mg), ácido metanosulfónico (50 mg), y 1,4-dioxano (0,8 ml) se calentó a 180° en el aparato microondas durante 30 min. La mezcla se diluyó con metanol (3 ml) y se purificó en el sistema Biotage Horizon HPFC para dar N-(4-Fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(3-trifluorometil-fenilamino)-nicotinamida (43 mg).

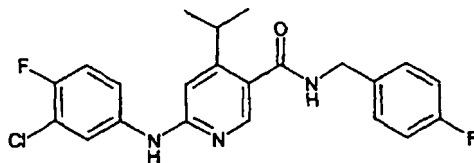
## ES 2 277 149 T3

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,20 (6H, d), 3,47 (1 H, m), 4,42 (2H, d), 6,85 (1 H, s), 7,1-7,3 (3H, m), 7,4 (2H, s ancho), 7,5 (1H, m), 7,85 (1 H, d), 8,25 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,95 (1H, s ancho), 9,65 (1H, s).

LC/MS  $t = 3,69$  min,  $[MH^+]$  432 concordante con la fórmula molecular  $C_{20}H_{15}F_4N_3O$ .

### Ejemplo 15

6-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-*N*-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida



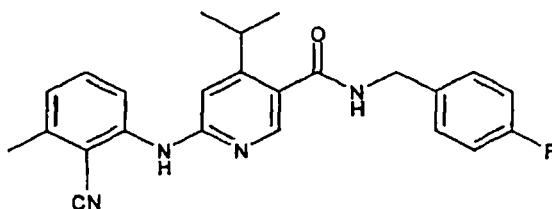
Una mezcla de 6-cloro-*N*-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida (Descripción 6) (100 mg), 3-cloro-4-fluorofenilamina (47 mg), ácido metanosulfónico (31 mg), y 1,4-dioxano (1 ml) se irradió a  $180^\circ$  en el aparato microondas durante 30 min. la disolución se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó en el sistema Biotage Horizon HPFC para dar 6-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-*N*-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida (41 mg) como un sólido blanco.

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,12 (6H, d), 3,42 (1 H, multiplete), 4,40 (2H, d), 6,77 (1 H, s), 7,19 (2H, t), 7,3-7,4 (3H, m), 7,45-7,5 (1H, m), 8,17 (1 H, dd), 8,21 (1 H, s), 8,9 (1 H, t), 9,45 (1H, s).

LC/MS  $t = 3,50$  min  $[MH^+]$  416 concordante con la fórmula molecular  $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$ .

### Ejemplo 16

6-(2-ciano-3-metil-fenilamino)-*N*-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-*N*-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida (Descripción 6) (100 mg), 2-amino-6-metilbenzonitrilo (43 mg), carbonato de cesio (168 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (ex-Aldrich, 3,36 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (ex-Aldrich, 2,3 mg) y 1,4-dioxano (1 ml) se calentó para reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Cuando estuvo fría, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un disco de PTFE (1,0 M) y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó usando el sistema Biotage Horizon HPFC y el producto resultante se trituró con éter, se lavó con éter, y se secó a vacío a  $40^\circ$  para dar 6-(2-ciano-3-metil-fenilamino)-*N*-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida (15 mg).

NMR ( $d_6$ -DMSO) 1,16 (6H, d), 2,46 (3H, s), 3,35-3,45 (1 H, m), 4,36-4,47 (2H, m), 6,95 (1H, s), 7,08 (1 H, d), 7,13 (1 H, t), 7,35 (2H, m), 7,39 (2H, t), 7,68 (1 H, d), 8,07 (1 H, s), 8,9 (1 H, m), 9,14 (1 H, s).

LC/MS  $t = 3,27$  min,  $[MH^+]$  403 concordante con la fórmula molecular  $C_{24}H_{23}FN_3O$ .

TABLA 2

Los compuestos de los Ejemplos 17 a 24 se prepararon de manera similar al Ejemplo 14 (método A) o Ejemplo 15 (método B)

Ej. n°	Estructura	DENOMINACIÓN	HPLC	Tiempo de retención [MH <sup>+</sup> ] Fórmula molecular
17		N-(4-Fluoro-bencil)-6-(3-fluoro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,40 min MH <sup>+</sup> 382 C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
18		6-(4-Ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,30 min MH <sup>+</sup> 389 C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O
19		6-(3-Ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,30 min MH <sup>+</sup> 389 C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O
20		6-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,60 min MH <sup>+</sup> 416 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
21		6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,79 min MH <sup>+</sup> 478 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>81</sup> BrClFN <sub>3</sub> O
22		6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,73 min MH <sup>+</sup> 433 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O
23		6-(3-Cloro-4-ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,30 min MH <sup>+</sup> 423 C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O
24		6-(4-Bromo-3-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,80 min MH <sup>+</sup> 462 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>81</sup> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O

TABLA 3

Los compuestos de los Ejemplos 25 a 32 se prepararon de manera similar al Ejemplo 14 (método A) o Ejemplo 15 (método B)				
Ej. n°	Estructura	DENOMINACIÓN	HPLC	Tiempo de retención [MH <sup>+</sup> ] Fórmula molecular
25		N-(4-Fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-nicotinamida	A	3,7 min MH <sup>+</sup> 448 C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
26		6-(3-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,40 min MH <sup>+</sup> 416 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
27		6-(3-Bromo-2-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,50 min MH <sup>+</sup> 458 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> <sup>81</sup> BrFN <sub>3</sub> O
28		6-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,50 min MH <sup>+</sup> 412 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>3</sub> O
29		N-(4-Fluoro-bencil)-4-isopropil-6-m-tolilamino-nicotinamida	a	3,90 min MH <sup>+</sup> 378 C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O
30		N-(4-Fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(3-metoxi-fenilamino)-nicotinamida	A	3,20 min MH <sup>+</sup> 394 C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
31		6-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,70 min MH <sup>+</sup> 462 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>81</sup> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
32		6-(3,4-Dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,90 min MH <sup>+</sup> 433 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O

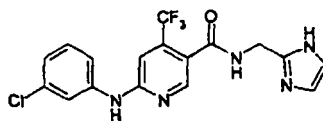
TABLA 4

Los compuestos de los Ejemplos 33 a 42 se prepararon de manera similar al Ejemplo 14 (método A), Ejemplo 15 (método B) o Ejemplo 16 (método C).

Ej. n°	Estructura	DENOMINACIÓN	HPLC	Tiempo de retención [MH <sup>+</sup> ] Fórmula molecular
33		N-(4-Fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(2-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-nicotinamida	B	3,60 min MH <sup>+</sup> 446 C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O
34		N-(4-Fluoro-bencil)-6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,70 min MH <sup>+</sup> 450 C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O
35		6-(2,3-Dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,70 min MH <sup>+</sup> 433 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O
36		N-(4-Fluoro-bencil)-6-(3-fluoro-2-metil-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,31 min M <sup>+</sup> 396. C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O
37		6-(2-Bromo-3-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,61 min MH <sup>+</sup> 458 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> <sup>81</sup> BrFN <sub>3</sub> O
38		6-(3-Bromo-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	A	3,64 min MH <sup>+</sup> 444 C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> <sup>81</sup> BrFN <sub>3</sub> O
39		6-(3-Cloro-2-ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	C	3,39 min MH <sup>+</sup> 423 C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O
40		N-(4-Fluoro-bencil)-6-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,71 min MH <sup>+</sup> 450 C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O
41		6-(3,4-Dibromo-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,90 min MH <sup>+</sup> 524 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> <sup>81</sup> Br <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O
42		6-(3-Cloro-4-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	B	3,74 min MH <sup>+</sup> 412 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>3</sub> O



## Ejemplo 43

*6-(3-Cloro-fenilamino)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-trifluorometil-nicotinamida*

Se añadieron PS-carbodiimida (0,31 g, 0,4 mmol, carga 1,31 mmol/g, ex Argonaut Technologies) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,046 g, 0,34 mmol) a una disolución de ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotínico (Descripción 7) (0,07 g, 0,22 mmol) en diclorometano seco (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se filtró y se lavó repetidamente con diclorometano, y después se separó el disolvente a vacío. El residuo sólido se disolvió en N-metilpirrolidona anhidra (1 mL) y se añadió 2-aminometil imidazol (19 mg, 0,22 mmol). La disolución se calentó en un tubo sellado bajo irradiación de microondas durante 30 min a 140°C (potencia=20-30 W). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. La purificación cromatográfica a través de HPLC preparativa en una columna Symmetry C<sub>18</sub>, por elución en gradiente con un sistema disolvente a base de agua/TFA 99,9:0,1 respectivamente (A) y CH<sub>3</sub>CN/TFA 99,9:0,1 respectivamente (B) con el siguiente gradiente: 5% B (3 min); 5% B → 95% B (11 min); 95% B (1 min); 95% B → 5% B (2 min) proporcionó el compuesto del título como su sal trifluoroacetato, que se suspendió en diclorometano y se trató con NaOH 0,5 N. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento = 57%).

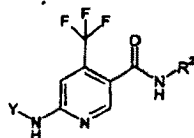
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,90 (s, 1H); 9,01 (t ancho, 1 H); 8,58 (s, 1H); 8,04 (t, 1H); 7,49(ddd, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,04(ddd, 1H); 4,48 (d, 2H).

MS m/z (ESI+): AQA; Pulverización 3,5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250°C: 396 (MH+);

(Tabla pasa a página siguiente)

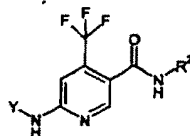
TABLA 5

Los compuestos de los Ejemplos 44 a 58 se prepararon de manera similar a la Descripción 13 (método A) o Descripción 14 (método B)



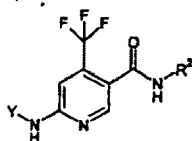
Ej. n°	Nombre químico	HPLC	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
44	N-(4-Fluorobencil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,89 (s, 1H); 9,02 (t ancho, 1 H); 8,47 (s, 1H); 8,02 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,36 (m, 3H); 7,16 (m, 3H); 7,03 (dd, 1H); 4,42 (d, 2H). ESI Pos: AQA; Pulverización 3 kV; Fuente 20 V; Sonda 250 °C: 424 (MH <sup>+</sup> );
45	N-(2-Fluoropiridin-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 426 (MH <sup>+</sup> );
46	N-(4-Fluorobencil)-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 468 (MH <sup>+</sup> );
47	N-(2-Fluoropiridin-4-ilmetil)-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 469 (MH <sup>+</sup> );
48	N-(2-Fluoropiridin-4-ilmetil)-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 408 (MH <sup>+</sup> );

Los compuestos de los Ejemplos 44 a 58 se prepararon de manera similar a la Descripción 13 (método A) o Descripción 14 (método B)



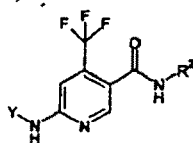
Ej. n°	Nombre químico	HPLC	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
49	N-(4-Fluorobencil)-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 408 (MH+);
50	N-(2-Fluoropiridin-4-ilmetil)-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	a			<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,36 (s ancho, 1H); 9,14 (t ancho, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,91 (dd, 1H); 7,43-7,28 (m, 4H); 7,07 (s ancho, 1H); 4,51 (d, 2H). El+; TSQ 700; fuente 180°C; 70 V; 200 uA: 458(M <sup>+</sup> ), 423, 332, 269, 236.
51	N-(2-Fluoropiridin-4-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 460 (MH+);
52	N-(4-Fluorobencil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 459 (MH+);
53	N-(4-Fluorobencil)-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 459 (MH+);

Los compuestos de los Ejemplos 44 a 58 se prepararon de manera similar a la Descripción 13 (método A) o Descripción 14 (método B)



Ej. n°	Nombre químico	HPLC	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
54	N-(2-Fluoropiridin-4-ilmetil)-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 459 (MH <sup>+</sup> );
55	N-(4-Fluorobencil)-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,01 (s ancho, 1H); 9,03 (t ancho, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,22 (dd, 1H); 7,55 (cAB, 2H); 7,37 (m, 2H); 7,21-7,12 (m, 3H); 4,43 (d, 2H). ESI Pos: AQA; Pulverización 3 kV; Fuente 20 V; Sonda 250 °C: 458 (MH <sup>+</sup> );
56	N-(2-Fluoropiridin-4-ilmetil)-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 460 (MH <sup>+</sup> );
57	N-(Piridin-4-ilmetil)-6-(2-metil-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	a			<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,07 (t ancho, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,51 (m, 2H); 8,45 (m, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,08 (dd, 1H); 4,46 (d, 2H); 2,24 (s, 3H). El <sup>+</sup> ; TSQ 700; fuente 180°C; 70 V; 200 uA: 420 (M <sup>+</sup> ), 328.

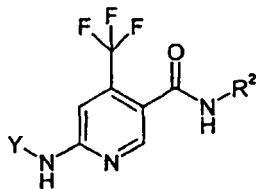
Los compuestos de los Ejemplos 44 a 58 se prepararon de manera similar a la Descripción 13 (método A) o Descripción 14 (método B)



Ej. n°	Nombre químico	HPLC	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
58	N-(Piridin-4-ilmetil)-6-(2-metil-4-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	a			<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,04 (t ancho, 1 H); 8,98 (s, 1H); 8,51 (m, 2H); 8,37 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,25 (dd, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,45 (d, 2H); 2,23 (s, 3H). EI <sup>+</sup> ; TSQ 700; fuente 180°C; 70 V; 200 uA: 420 (M <sup>+</sup> ); 405; 313.

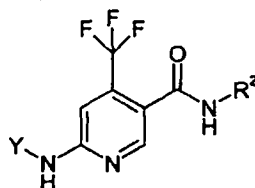
TABLA 6

Los Compuestos de los Ejemplos 59 a 67 se prepararon de manera similar a la de la Descripción 14 (método B) y Ejemplo 43 (método D) anteriores.



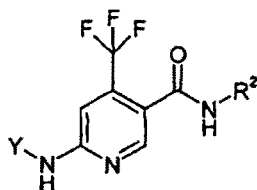
Ej. n°	Nombre químico	HPLC	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
59	N-fenil-6-(3-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida;	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 420
60	N-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 412 (MH <sup>+</sup> );

Los Compuestos de los Ejemplos 59 a 67 se prepararon de manera similar a la de la Descripción 14 (método B) y Ejemplo 43 (método D) anteriores.



Ej. n°	Nombre químico	HPLC	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
61	N-Fenetil-6-(3-bromo-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 464 (MH+);
62	N-Fenetil-6-(3-fluoro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 404 (MH+);
63	N-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 446 (MH+);
64	N-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 445 (MH+);
65	N-Fenetil-6-(3,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 454 (MH+);

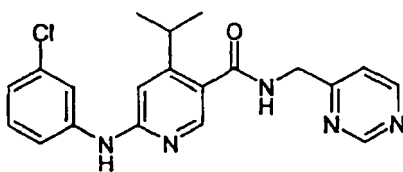
Los Compuestos de los Ejemplos 59 a 67 se prepararon de manera similar a la de la Descripción 14 (método B) y Ejemplo 43 (método D) anteriores.



Ej. n°	Nombre químico	HPLC	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
66	N-Fenetil-6-(3,5-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3.5 kV; Skimmer (dispositivo cónico de enfoque y eliminación de moléculas de disolvente residual) 30V; Sonda 250 °C: 454 (MH <sup>+</sup> );

#### Ejemplo 67

##### 6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-pirimidin-4-ilmetil-nicotinamida



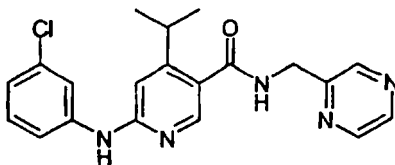
A una disolución de ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotínico (Descripción 4) (30 mg) en dimetilformamida (1,5 ml) se añadió sucesivamente N-etilmorfolina (42  $\mu$ l), pirimidin-4-il-metilamina (Ref.: Maury *et al.*, Bull. Soc. Chim. Belg., 91 (2), 153, (1982)) (14 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (25 mg) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (25 mg). La disolución se agitó durante 3 h y se dejó reposar toda la noche. Se separó la dimetilformamida a presión reducida y se añadió acetato de etilo (5 ml). La disolución se lavó secuencialmente con disolución de bicarbonato de sodio al 5% (3 ml), agua (3 ml), salmuera (2 x 3 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), y evaporó para proporcionar el compuesto del título (25 mg).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,18 (6H, d), 3,45 (1 H, m), 4,51 (2H, d), 6,82 (1 H, s), 6,94 (1 H, d), 7,29 (1 H, t), 7,47 (1 H, d), 7,52 (1 H, d), 8,09 (1H, t), 8,36 (1 H, s), 8,77 (1 H, d), 9,04 (1 H, t), 9,13 (1 H, s), 9,48 (1 H, s).

LC/MS t = 2,9 min, [MH<sup>+</sup>] 382 concordante con la fórmula molecular C<sub>9</sub>H<sub>10</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>.

#### Ejemplo 68

##### 6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-pirazin-2-ilmetil-nicotinamida



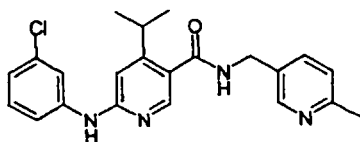
De manera similar al Ejemplo 67, el ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotínico (Descripción 4) (30 mg) y pirazin-2-il-metilamina (Ref.: Hirschberg y Mattner, J. Med. Chem., 11 (4), 911, (1968)) (14 mg) proporcionaron el compuesto del título (28 mg).

## ES 2 277 149 T3

LC/MS t = 3,0 min, [MH<sup>+</sup>] 382 concordante con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>20</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O.

### Ejemplo 69

5 6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-nicotinamida



15 De manera similar al Ejemplo 67, ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotínico (Descripción 4) (30 mg) y dihidrocloruro de (6-metil-piridin-3-il)-metilamina (Descripción 15) (24,5 mg) proporcionaron el compuesto del título (17 mg). LC/MS t = 2,6 min, [MH<sup>+</sup>] 395 concordante con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

(Tabla pasa a página siguiente)



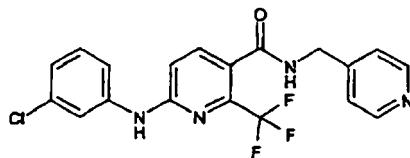
Tabla 7

Los compuestos de los Ejemplos 70 a 77 en las tablas siguientes se prepararon de la misma manera que para el Ejemplo 14 - método A, o que para el Ejemplo 15- método B.					
Ejemplo nº	Estructura química	DENOMINACIÓN	HPLC	Tiempo de retención [MH+] Fórmula molecular	
70		6-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	a	3,8 476 $C_{22}H_{20}^{79}Br^{35}ClFN_3O$	
71		6-(2-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	a	3,4 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$	
72		6-(5-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	a	3,6 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$	
73		6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	a	3,3 403 $C_{24}H_{23}FN_4O$	
74		6-(2,5-Dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	a	3,2 432 $C_{22}H_{20}^{35}Cl_2FN_3O$	

Los compuestos de los Ejemplos 70 a 77 en las tablas siguientes se prepararon de la misma manera que para el Ejemplo 14 - método A, o que para el Ejemplo 15- método B.					
Ejemplo n°	Estructura química	DENOMINACIÓN	HPLC	Tiempo de retención [MH+] Fórmula molecular	
75		6-(4-Bromo-3-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida	a	3,9 476 $C_{22}H_{20}^{79}Br^{35}ClFN_3O$	
76		N-(4-fluoro-bencil)-6-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)- 4-isopropil-nicotinamida	B	3,8 450 $C_{23}H_{20}F_5N_3O$	
77		N-(4-fluoro-bencil)- 4-isopropil-6-(2-metil-5-trifluorometil-fenilamino)- nicotinamida	A, pero el producto bruto se purificó usando MDAP	3,7 446 $C_{24}H_{23}F_4N_3O$	

## Ejemplo 78

## 6-(3-Cloro-fenilamino)-N-(piridin-4-ilmetil)-2-trifluorometil-nicotinamida

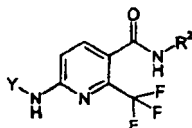


N-metil morfolina (0,25 mL, 2,27 mmol, 4,0 eq), 1-hidroxi-benzotriazol (120 mg, 0,88 mmol, 1,5 eq), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (130 mg, 0,68 mmol, 1,2 eq) y 4-(aminometil)-piridina (0,076 mL, 0,73 mmol, 1,3 eq) se añadieron secuencialmente a una disolución de hidrocloreto de ácido 6-(3-cloro-fenilamino)-2-trifluorometil-nicotínico (Descripción 20) (200 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq) en DMF anhidra (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de evaporar el disolvente a vacío, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó seguidamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL x 2 veces) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y concentró a vacío para proporcionar un residuo negro que se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente en gradiente: de hexano/acetato de etilo 7:3 a hexano/acetato de etilo 6:4). El compuesto del título se obtuvo como un sólido grisáceo (130 mg, rendimiento = 60%).

EI; TSQ 700; fuente 180°C; 70 V; 200 uA: 406 (M<sup>+</sup>), 337, 299.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,86 (s, 1H); 9,06 (t ancho, 1 H); 8,53 (m, 2H); 8,02 (dd, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,52(ddd, 1H); 7,24(dd, 1 H); 7,33 (m, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,02(ddd, 1H); 4,46 (d, 2H).

El Ejemplo 79 se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 78, a partir de los materiales de partida apropiados vía intermedios similares preparados de manera similar a los intermedios descritos en las Descripciones 16 a 20.



Ej. n°	Nombre químico	Y	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (Disolvente) ppm y/o MS
79	6-(3-Cloro-fenilamino)-N-bencil-2-trifluorometil-nicotinamida			EI; TSQ 700; fuente 180°C; 70 V; 200 uA: 405 (M <sup>+</sup> ), 336, 299. <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,83 (s, 1H); 8,94 (t ancho, 1 H); 8,02 (dd, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,52(dd, 1H); 7,39-7,22(m, 6H); 7,10(d, 1H); 7,00(dd, 1 H); 4,43 (d, 2H).

Las formulaciones para uso farmacéutico que incorporan compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas y con numerosos excipientes. A continuación se proporcionan ejemplos de tales formulaciones.

## Ejemplo 80

## Formulación Inhalante

Un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, (de 1 mg a 100 mg) se aerosoliza desde un inhalador de dosis medidas para suministrar la cantidad deseada de fármaco por uso.

## ES 2 277 149 T3

### Ejemplo 81

#### *Formulación de Comprimidos*

5	Comprimidos/Ingredientes	Por comprimido
	1.	40 mg
	(Compuesto de fórmula (I) o derivado farmacéuticamente aceptable)	
10	2. Almidón de maíz	20 mg
	3. Ácido algínico	20 mg
	4. Alginato sódico	20 mg
	5. Estearato de Mg	1,3 mg

#### 15 *Procedimiento para la formulación de comprimidos*

Los ingredientes 1, 2, 3 y 4 se mezclan en un mezclador adecuado. A la mezcla se le añade suficiente agua por porciones mezclando cuidadosamente después de cada adición hasta que la masa tenga la consistencia adecuada para permitir su conversión en gránulos húmedos. La masa húmeda se convierte en gránulos pasándola a través de un granulador de oscilación usando un tamiz de malla n° 8 (2,38 mm). Los gránulos húmedos después se secan en una estufa a 140°F (60°C) hasta que están secos. Los gránulos secos se lubrican con el ingrediente n° 5 y los gránulos lubricados se comprimen en una prensa de comprimidos adecuada.

### 25 Ejemplo 83

#### *Formulación Parenteral*

Una composición farmacéutica para administración parenteral se prepara disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto de fórmula (I) en polietilenglicol con calentamiento. Esta disolución después se diluye con agua para inyección Ph Eur. (hasta 100 ml). Después, la disolución se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrómetros y se cierra en recipientes estériles.

35

40

45

50

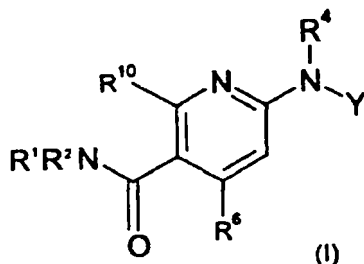
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



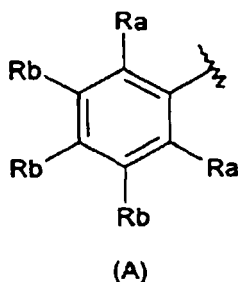
donde:

Y es fenilo, sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

R<sup>2</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es un grupo heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, o un grupo A:



R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, COCH<sub>3</sub>, y SO<sub>2</sub>Me;

R<sup>6</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y R<sub>10</sub> es hidrógeno o R<sup>10</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y R<sup>6</sup> es hidrógeno;

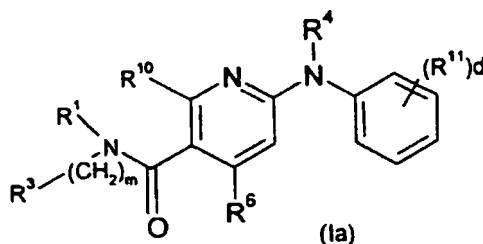
Ra puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo;

Rb puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>11-6</sub> sustituido con halo, hidroxilo, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub>, COOH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CONHCH<sub>3</sub>;

m es 1 ó 2;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

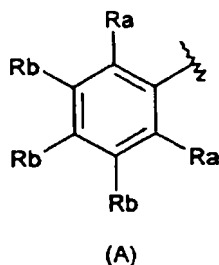
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (Ia):



en donde

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

R<sup>3</sup> es furanilo, dioxalano, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazino, isotiazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirizinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, o tetrazinilo que pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, hidroxilo, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub> y COOH, o R<sup>3</sup> es el grupo A:



R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, COCH<sub>3</sub>, y SO<sub>2</sub>Me;

R<sup>6</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido, cloro y R<sub>10</sub> es hidrógeno o R<sup>10</sup> es alquilo(C1-6) no sustituido o sustituido o cloro y R<sup>6</sup> es hidrógeno;

Ra puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo;

Rb puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>11-6</sub> sustituido con halo, hidroxilo, ciano, halo, sulfonilo, CONH<sub>2</sub>, COOH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CONHCH<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C1-6 sustituido con halo, alcoxi C1-6, hidroxilo, ciano, halo, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, COOH, alcoxi C1-6 sustituido con halo, alquino C1-6, alquino C1-6, SO<sub>2</sub>NR<sub>8a</sub>R<sup>8b</sup>;

d es 1, 2 o 3;

m es 1 ó 2;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C1-6;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto se acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo.

5. Un compuesto se acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>3</sup> se selecciona del grupo A, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o pirazinilo.

6. Un compuesto se acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado de (piridin-4-ilmetil) amida de ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpiridin-5-carboxílico, bencilamida de ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpiridin-5-carboxílico, 6-(3-clorofenilamino)-N-(4-fluorobencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-bencil-6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-N-(4-ciano-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metoxi-bencil)-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-carbamoyl-bencil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-N-(2,4-difluorobencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metanosulfonil-bencil)-nicotinamida, N-(4-acetilamino-bencil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metano-sulfonilamino-bencil)-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(4-metilcarbamoyl-bencil)-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(3-trifluorometil-fenilamino)-nicotinamida, 6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(2-ciano-3-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3-fluoro-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(4-ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-4-ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-nicotinamida, 6-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-bromo-2-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-2-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-6-m-tolilamino-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-

4-isopropil-6-(3-metoxi-fenilamino)-nicotinamida, 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3,4-dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(2-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(2,3-dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3-fluoro-2-metil-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(2-bromo-3-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-bromo-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-2-ciano-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3,4-dibromo-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-4-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3-bromo-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-6-(3-bromo-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-6-(3-fluoro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3-fluoro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-6-(2,3-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3,5-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-6-(3,5-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-6-(3,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(piridin-4-ilmetil)-6-(2-metil-5-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(piridin-4-ilmetil)-6-(2-metil-4-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-fenetil-6-(3-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-6-(3-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-fenetil-6-(3-bromo-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-fenetil-6-(3-fluoro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-fenetil-6-(3,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, N-fenetil-6-(3,5-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-pirimidin-4-ilmetil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-pirazin-2-ilmetil-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-nicotinamida, 6-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(2,5-dicloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, 6-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-6-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-nicotinamida, N-(4-fluoro-bencil)-4-isopropil-6-(2-metil-5-trifluorometil-fenilamino)-nicotinamida, 6-(3-cloro-fenilamino)-N-(piridin-4-ilmetil)-2-trifluorometil-nicotinamida, y 6-(3-cloro-fenilamino)-N-bencil-2-trifluorometil-nicotinamida; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que además comprende un vehículo o diluyente farmacéutico del mismo.

9. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) se acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inmunitario, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo o migraña.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en partículas sólidas en forma de nanopartículas, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que es un polvo seco obtenible por molienda húmeda de partículas sólidas del compuesto de fórmula (I) seguida de secado de rocío de la suspensión resultante.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.