



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 294 313**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03750676 .3**

86 Fecha de presentación : **25.09.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1565442**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Derivados de piridina como moduladores del receptor CB2.**

30 Prioridad: **27.09.2002 GB 0222493**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

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;
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 del receptor 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, particularmente del dolor, cuyas enfermedades son causadas directa o indirectamente por un aumento o disminución de la actividad del receptor de cannabinoides.

10 Los cannabinoides son una clase específica de compuestos psicoactivos presentes en el cannabis indio (*Cannabis sativa*), que incluye aproximadamente sesenta moléculas diferentes, siendo las más representativas el cannabinoil, cannabidiol y varios isómeros del tetrahidrocannabinol. El conocimiento de la actividad terapéutica del cannabis data de la antigua dinastía de China, donde, hace 5.000 años, el cannabis se usó para tratar el asma, la migraña y algunos trastornos ginecológicos. Estos usos más tarde quedaron tan establecidos, que alrededor de 1850 los extractos de cannabis fueron incluidos en la Farmacopea de EE.UU. y permanecieron en ella hasta 1947.

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

20 A pesar de los beneficios anteriores, el uso terapéutico del cannabis es controvertido, tanto debido a sus importantes efectos psicoactivos (que producen dependencia y adicción), como debido a los diversos efectos secundarios que todavía no se han aclarado completamente. Aunque el trabajo en este campo se ha desarrollado desde 1940, las pruebas que indican que los efectos periféricos de los cannabinoides son mediados directamente, y no de forma secundaria a un efecto en el SNC, han sido limitadas debido a la falta de caracterización del receptor, la falta de información relacionada con un ligando cannabinoide endógeno, y hasta hace poco, la falta de compuestos selectivos para los subtipos de receptores.

35 El primer receptor de cannabinoides se encontró que estaba localizado principalmente en el cerebro, en líneas celulares neurales, y sólo en menor grado, en el nivel periférico. En vista de esta situación, se llamó 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, pp. 61-65 (1993).

40 Recientemente, se han preparado algunos compuestos que son capaces de actuar como agonistas en ambos receptores de cannabinoides. Por ejemplo, se conoce el uso de derivados de dihidroxi-pirrol-(1,2,3-d,e)-1,4-benzoxazina en el tratamiento del glaucoma, y el uso de derivados de 1,5-difenilpirazol como inmunomoduladores o agentes psicotrópicos en el tratamiento de diferentes neuropatologías, migraña, epilepsia, glaucoma, etc. Véanse la Patente de EE.UU. nº 5.112.820 y el documento EP 576357, respectivamente. Sin embargo, debido a que estos compuestos son activos tanto en el receptor CB1 como en el CB2, pueden conducir a efectos psicoactivos graves.

45 Los indicios anteriores y la localización preferente del receptor CB2 en el sistema inmunitario confirman un papel específico de CB2 en la modulación de la respuesta inmunitaria y antiinflamatoria a estímulos de diferentes fuentes.

50 El tamaño total de la población de pacientes que padecen dolor es muy amplio (casi 300 millones), dominado por los que padecen dolor de espalda, dolor osteoartítico y dolor postoperatorio. El dolor neuropático (asociado con lesiones neuronales tales como las inducidas por diabetes, VIH, infección por herpes o ataque de apoplejía) se encuentran con una frecuencia menor, pero todavía sustancial, así como también el dolor en el cáncer.

Los mecanismos patógenos que dan lugar a los síntomas de dolor se pueden agrupar 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).

60 El dolor inflamatorio crónico consta predominantemente de osteoartritis, dolor crónico en la parte baja de la espalda y artritis reumatoide. El dolor resulta de una lesión aguda y en desarrollo y/o inflamación. Puede ser tanto dolor espontáneo como provocado.

65 Hay una hipersensibilidad patológica subyacente como resultado de la hiperexcitabilidad fisiológica y la liberación de mediadores inflamatorios que potencian más esta hiperexcitabilidad. Los receptores CB2 son expresados en células

inflamatorias (células T, células B, macrófagos, células cebadas) y median la supresión inmunitaria por inhibición de la interacción celular/liberación de mediador inflamatorio. Los receptores CB2 también pueden ser expresados en terminaciones nerviosas sensoriales y por lo tanto inhibir directamente la hiperalgesia.

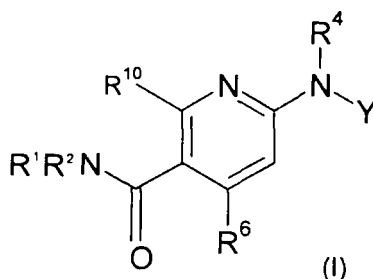
Ahora se está examinando el papel de CB2 en la inmunomodulación, inflamación, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, renal y otros estados patológicos. En vista del hecho de que los cannabinoides actúan en receptores capaces de modular diferentes efectos funcionales, y en vista de la baja homología entre CB2 y CB1, es evidente la importancia de desarrollar una clase de fármacos selectivos para el subtipo de receptor específico. Los cannabinoides naturales o sintéticos actualmente disponibles no satisfacen esta función porque son activos en ambos receptores.

Basándose en lo anterior, son necesarios compuestos que sean capaces de modular selectivamente el receptor para cannabinoides, y por lo tanto, las patologías asociadas con dichos receptores. Por lo tanto, los moduladores de CB2 ofrecen un enfoque excepcional para la farmacoterapia de trastornos inmunitarios, inflamación, osteoporosis, isquemia renal y otros estado fisiopatológicos.

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

La presente invención comprende además un método para tratar enfermedades mediadas por los 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 uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

Y es fenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, SO₂NR^{8a}R^{8b}, en el que R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquinilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno;

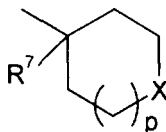
R² es (CH₂)_mR³ donde m es 0 ó 1;

o R¹ y R² junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo no aromático, de 4 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno, un grupo sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ o NHSO₂CH₃, en el que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes;

R³ es un grupo heterociclilo no aromático, de 4 a 8 miembros, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un alquenilo C₂₋₁₀, un cicloalquenilo C₃₋₈, un alquinilo C₂₋₁₀, o un cicloalquinilo C₃₋₈, cualquiera de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes preferiblemente seleccionados de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno, un grupo sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ o NHSO₂CH₃, en el que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes, o R⁵;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, COCH₃ o SO₂Me;

R⁵ es



en donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH₂, O o S;

R⁶ es cloro o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R¹⁰ es hidrógeno, o R¹⁰ es cloro o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ o SOqR⁹;

R^{8a} es H o alquilo C₁₋₆;

R^{8b} es H o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

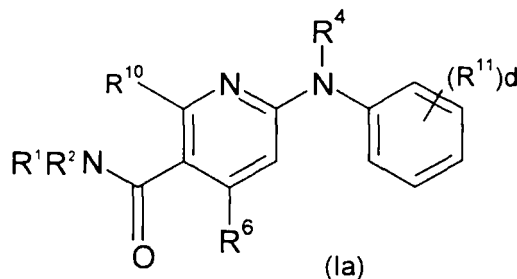
q es 0, 1 ó 2;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

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

Cuando Y está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se seleccionan preferiblemente de: alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, -CONH₂, -NHCOCH₃ o -COOH. Además el sustituyente o sustituyentes se pueden seleccionar de alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, SO₂NR^{8a}R^{8b} donde R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes, o alquilo C₁₋₆. En una realización particular Y está sustituido con halógeno, ciano, metoxi, trifluorometoxi o metilo.

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



en la que:

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno;

R² es (CH₂)_mR³ donde m es 0 ó 1;

o R¹ y R² junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo no aromático seleccionado de azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, azepina, oxapina, azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo y azatiaciclooctanilo, cualquiera de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, halógeno, sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ y NHSO₂CH₃;

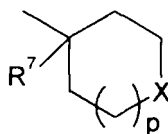
R³ es 2- ó 3-azetidino, oxetanilo, tioxetanilo, tioxetanilo-S-óxido, tioxetanilo-S,S-dióxido, dioxalanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo-S,S-dióxido, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-S,S-dióxido, tetrahidropiridinilo, dioxanilo, tetrahidrotiopianilo-1,1-dióxido, azapina, oxapina, azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo, azatiaciclooctanilo, oxaci-

ES 2 294 313 T3

clooctanilo, tiaclooctanilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un alqueno C₂₋₁₀, un cicloalqueno C₃₋₈, un alquino C₂₋₁₀, o un cicloalquino C₃₋₈; cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, halógeno, sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ y NHSO₂CH₃; o R³ es R⁵;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, COCH₃, o SO₂Me;

R⁵ es



en donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH₂, O o S;

R⁶ es cloro o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R¹⁰ es hidrógeno, o R¹⁰ es cloro o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R⁸ es hidrógeno; R⁷ es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ o SOqR⁹;

R^{8a} es H o alquilo C₁₋₆;

R^{8b} es H o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, halógeno, grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, SO₂NR^{8a}R^{8b} o alquino C₁₋₆;

q es 0, 1 ó 2;

d es 0, 1, 2, ó 3;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular R¹ es hidrógeno.

En una realización particular R⁴ es alquilo C₁₋₆ o hidrógeno, más preferiblemente, metilo o hidrógeno, incluso más preferiblemente hidrógeno.

En una realización particular X es CH₂ u O.

Cuando R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo no aromático de 4 a 8 miembros que está sustituido, o cuando R³ está sustituido, pueden estar sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes preferiblemente seleccionados de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno o un grupo sulfonilo. Adicionalmente, el(los) sustituyente(s) opcional(es) se puede(n) seleccionar de metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ o NHSO₂CH₃ donde R^{8a} y R^{8b} son como se han definido para la fórmula (I).

Cuando R⁶ o R¹⁰ son grupos alquilo sustituidos, pueden estar sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, preferiblemente hidroxilo o flúor.

En una realización particular R¹ y R² junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo no aromático, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido.

En una realización particular R⁶ es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, cloro o CHxFn, en el que n es 1, 2 ó 3, x es 0, 1 ó 2, y n y x suman hasta 3, y R¹⁰ es hidrógeno, o R¹⁰ es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, cloro o CHxFn, en el que n es 1, 2 ó 3, x es 0, 1 ó 2, y n y x suman hasta 3, y R⁶ es hidrógeno.

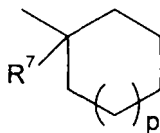
En una realización particular R⁶ es *t*-butilo, isopropilo o CHxFn, más preferiblemente R⁶ es isopropilo o CHxFn, incluso más preferiblemente isopropilo o CF₃, y R¹⁰ es hidrógeno, o R¹⁰ es *t*-butilo, isopropilo o CHxFn, más preferiblemente R¹⁰ es isopropilo o CHxFn, más preferiblemente isopropilo o CF₃, y R⁶ es hidrógeno.

ES 2 294 313 T3

En una realización particular R^{10} es hidrógeno.

En una realización particular R^7 es OH.

En una realización particular R^5 es



en donde p es 0, 1 ó 2.

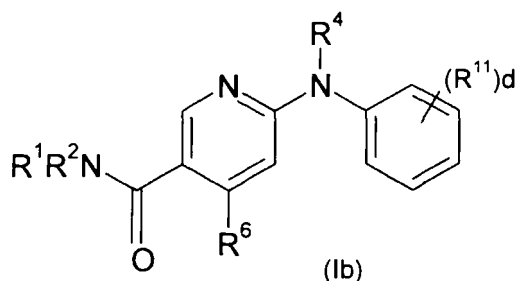
En una realización particular, cuando R^3 es un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, o un heterociclilo no aromático, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, m es 1.

En una realización particular R^3 es un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, o un heterociclilo no aromático, de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido.

En una realización particular, cuando R^1 y R^2 considerados junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido, el anillo se puede seleccionar de pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidropiridinilo.

En una realización particular R^3 es un grupo heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido, seleccionado de dioxalanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo-s,s-dióxido, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, dioxanilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, tiomorfolinilo-s,s-dióxido y tetrahidropiridinilo.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (Ib):



en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno;

R^2 es $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 ó 1;

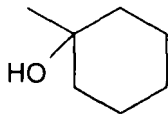
o R^1 y R^2 junto con el N al que están unidos forman pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, cualquiera de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, halógeno, sulfonilo, metilsulfonilo, $NR^{8a}R^{8b}$, CH_2 fenilo, $NHCOCH_3$, $(=O)$, $CONHCH_3$ y $NHSO_2CH_3$;

R^3 es dioxalanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo-s,s-dióxido, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-s,s-dióxido, dioxanilo, tetrahidropiridinilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un alquilo C_{1-10} lineal o ramificado; cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, halógeno, sulfonilo, metilsulfonilo, $NR^{8a}R^{8b}$, CH_2 fenilo, $NHCOCH_3$, $(=O)$, $CONHCH_3$ o $NHSO_2CH_3$; o R^5 .

R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, $COCH_3$, o SO_2Me ;

ES 2 294 313 T3

R⁵ es



R⁶ es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido o cloro;

R^{8a} es H o alquilo C₁₋₆;

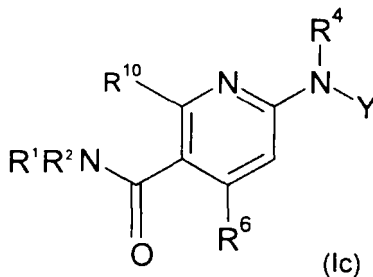
R^{8b} es H o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, halógeno, grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, SO₂NR^{8a}R^{8b} o alquínilo C₁₋₆;

d es 0, 1, 2, ó 3;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden seleccionar de compuestos de fórmula (Ic);



en la que:

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

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno;

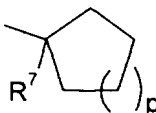
R² es (CH₂)_mR³ donde m es 0 ó 1;

o R¹ y R² junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo no aromático, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido;

R³ es un grupo heterociclilo no aromático, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o R⁵;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, COCH₃, o SO₂Me;

R⁵ es



en donde p es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, cloro o CH_xF_n, en el que n es 1, 2 ó 3, x es 0, 1 ó 2, y n y x suman hasta 3, y R¹⁰ es hidrógeno, o R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, cloro o CH_xF_n, en el que n es 1, 2 ó 3, x es 0, 1 ó 2, y n y x suman hasta 3, y R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹, SO₂qR⁹;

ES 2 294 313 T3

R^{8a} es H o alquilo C₁₋₆;

R^{8b} es H o alquilo C₁₋₆;

5 R⁹ es alquilo C₁₋₆;

q es 0, 1 ó 2;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10

En una realización particular los compuestos son selectivos para CB2 frente a CB1. Preferiblemente los compuestos son 100 veces selectivos, es decir, los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de CE₅₀ en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado al menos 100 veces los valores de CE₅₀ en el receptor de cannabinoides CB1 humano clonado, o tienen una eficacia menor que 10% en el receptor CB1.

15

La invención se describe usando las siguientes definiciones, salvo que se indique otra cosa.

La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal, éster, sal de dicho éster o solvato de los compuestos de fórmula (I) farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que por administración al receptor sea capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o uno de sus metabolitos o residuos activos.

20

Los expertos en la técnica comprenderán que los compuestos de fórmula (I) se pueden modificar para proporcionar sus derivados farmacéuticamente aceptables en cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos, y que los compuestos de fórmula (I) se puede derivatizar en más de una posición.

25

Se comprenderá que, para uso farmacéutico, las sales antes mencionadas serán sales fisiológicamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, para preparar compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Entre las sales derivadas de bases inorgánicas se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Entre las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, 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, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre dichos ácidos se incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares.

30

Entre los ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables se 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, benzenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

35

El término “halógeno” se usa para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

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

40

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 metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, grupo t-butoxi, pentoxi, grupo hexiloxi, ciclopentoxi o grupo ciclohexiloxi.

45

El término “cicloalquilo” significa un anillo de carbonos no aromático cerrado, por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, o ciclooctilo.

El término “alquenilo” como grupo o como parte de un grupo, significa una cadena de carbonos de cadena lineal o ramificada o combinaciones, que contiene 1 o más dobles enlaces, por ejemplo un etenilo, n-propenilo, i-propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo o sus combinaciones.

50

55

ES 2 294 313 T3

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

El término “alquino” como grupo o como parte de un grupo, significa una cadena de carbonos de cadena lineal o ramificada o combinaciones, que contiene 1 o más triples enlaces de carbonos, por ejemplo un etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo o sus combinaciones.

El término “cicloalquino” significa un anillo de carbonos no aromático cerrado, que contiene 1 o más triples enlaces, por ejemplo ciclobutinilo, ciclopentinilo, ciclohexinilo o cicloheptinilo, o ciclooctinilo.

Cuando R^1 y R^2 considerados junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido, el anillo puede contener opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos adicionales. El anillo puede ser saturado o insaturado. Preferiblemente los heteroátomos adicionales se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre. Un ejemplo de un anillo de heterociclilo de 4 miembros es azetidino. Entre los ejemplos de anillos de heterociclilo de 5 miembros se incluye pirrolidinilo, ejemplos de anillos de heterociclilo de 6 miembros son morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo. Un ejemplo adicional es tetrahidropiridinilo. Ejemplos de un anillo de heterociclilo de 7 miembros son azepina u oxapina. Ejemplos de anillos de heterociclilo de 8 miembros son azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo o azatiaciclooctanilo.

Cuando R^3 es un grupo heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido, el anillo puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos. Preferiblemente los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de grupos de 4 miembros son 2- o 3-azetidino, oxetanilo, tioetanilo-s-óxido y tioetanilo-s,s-dióxido. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros en este caso se incluyen dioxalanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotiofenilo. Adicionalmente puede ser tetrahidrotiofenilo-s,s-dióxido. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros son morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo y tiomorfolinilo-s,s-dióxido. Ejemplos adicionales son tetrahidropiridinilo, dioxanilo, y tetrahidro-tiopiran-1,1-dióxido. Ejemplos de un anillo de heterociclilo de 7 miembros son azapina u oxapina. Ejemplos de grupos de 8 miembros son azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo o azatiaciclooctanilo, oxacilcooctanilo, o tiaciclooctanilo.

En una realización particular los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar de:

6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(3-Bromofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(2,4-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-trifluorometoxifenilamino)-nicotinamida;

4-*terc*-Butil-6-(2,4-diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

6-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

6-(3,4-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(2-Bromo-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

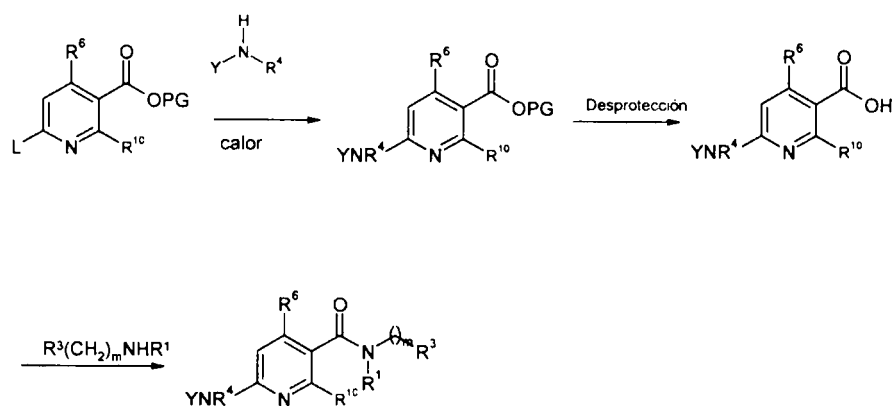
6-(3,5-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-trifluorometilnicotinamida;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1:

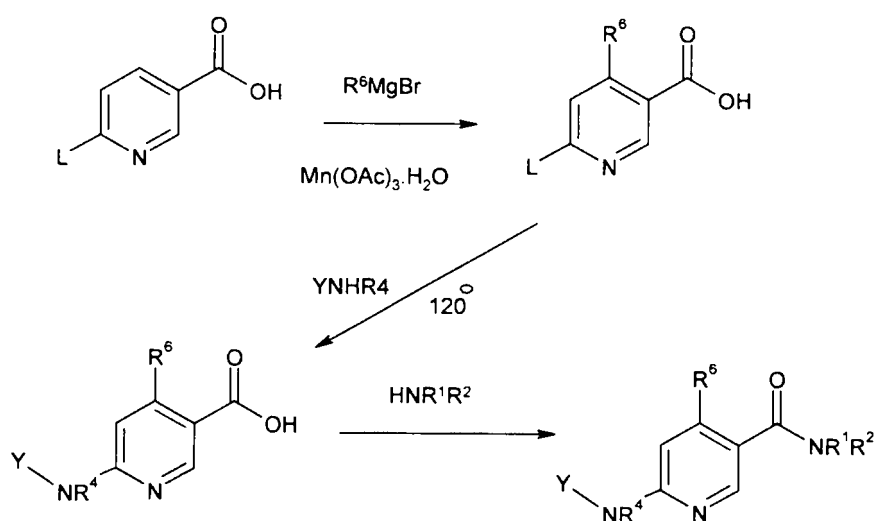
Esquema 1



en el que L es un grupo lábil, por ejemplo, halógeno, PG es un grupo protector, por ejemplo metilo, etilo o bencilo, y R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{10} , me Y son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2.

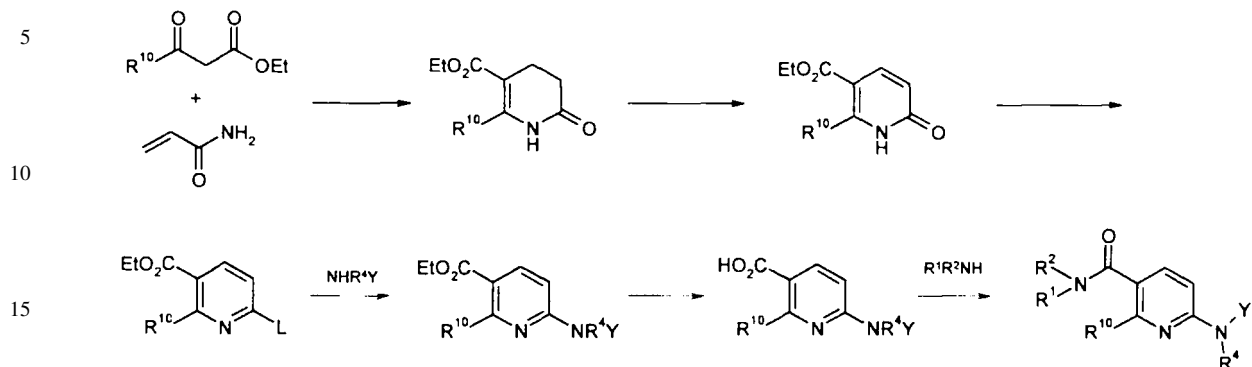
Esquema 2



en el que L es un grupo lábil, por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro, y R^1 , R^2 , R^4 e Y son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

Además, los compuestos de fórmula (I) cuando R^{10} es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, o cloro, y R^6 es hidrógeno, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3.

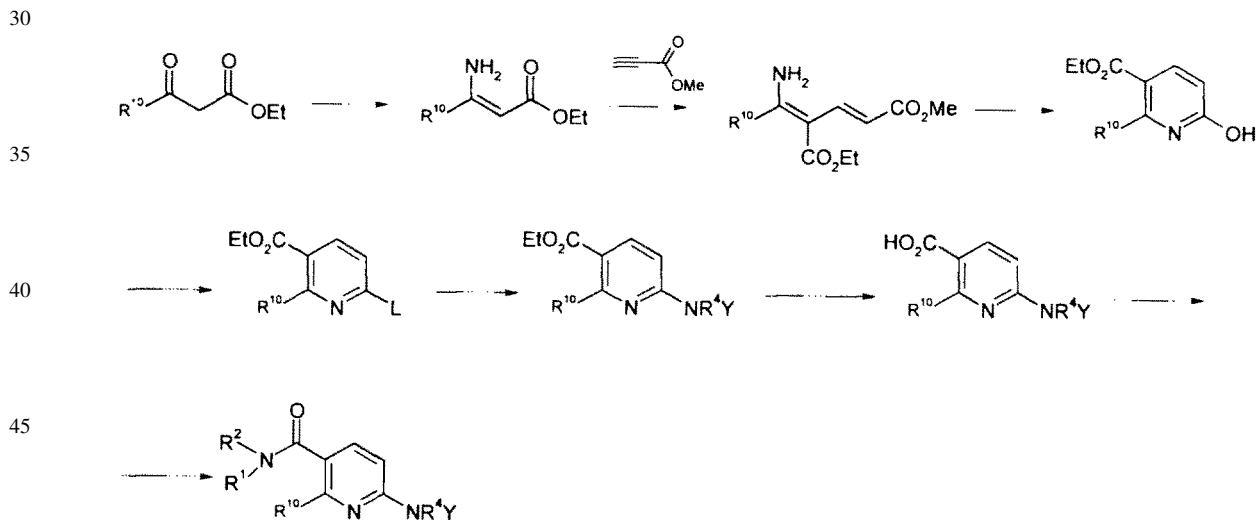
Esquema 3



en el que L es un grupo lábil, por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro, R^1 , R^2 , Y, R^4 son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

Además, los compuestos de fórmula (I) cuando R^{10} es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, o cloro, y R^6 es hidrógeno, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



en el que L es un grupo lábil, por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro, R^1 , R^2 , Y, R^4 son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

Hay que entender que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas). Cuando hay centros quirales adicionales presentes en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye en su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluyendo sus mezclas. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los citados en las fórmulas I y siguientes, salvo por el hecho de que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención, se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, que contienen los isótopos mencionados y/o otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritiado, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , por su facilidad de preparación y detección. Los isótopos ^{11}C y ^8F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotón simple), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto, se pueden preferir en algunos casos. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) y siguientes de esta invención, en general se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los siguientes Ejemplos, sustituyendo un reactivo isotópicamente no marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalino o no cristalina, si es forma cristalina puede estar opcionalmente hidratada o solvatada. Esta invención incluye en su alcance los hidratos o solvatos estequiométricos, así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

Los compuestos de la invención se unen selectivamente al receptor CB2, y por lo tanto son útiles para tratar 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 modificar la enfermedad y conservar la estructura de la articulación; dolor musculoesquelético; dolor de la parte baja de la espalda y de cuello; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido de forma simpática; miositis; dolor asociado con el cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con influenza y otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia no ulcerosa, dolor pectoral no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; dismenorrea, dolor crónico, algesia de dolor dental, dolor pélvico, dolor después de ataque de apoplejía y dolor menstrual.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para modificar la enfermedad o conservar 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. Los síndromes de dolor neuropático se pueden desarrollar después de lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que la lesión original se haya curado. La lesión neuronal se puede producir en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones en el cerebro. Los síndromes de dolor neuropático tradicionalmente se clasifican de acuerdo con la enfermedad o el suceso que los precipita. Entre los síndromes de dolor neuropático se incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor de la parte baja de la espalda no específico; dolor en la esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con el VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia del trigémino; y dolor resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o estados inflamatorios crónicos. Estos estados son difíciles de tratar, y aunque se sabe que ciertos fármacos tienen eficacia limitada, raramente se logra el control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos, y a menudo se describen como dolor punzante y lancinante espontáneo, o dolor ardiente, continuo. Además, hay dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y diestestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación de dolor continuo después de eliminar el estímulo (hiperpatía) o una ausencia de o déficit en las rutas 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 estados de la piel (por ejemplo quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y lesión aguda en el tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratorio, enfermedad del colombófilo, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (COPD); tos, trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis, esofagitis), trasplante de órgano; otros estados con un componente inflamatorio tal como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis; síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, 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 inflamación de la vejiga.

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

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de enfermedades de función anormal de las plaquetas (por ejemplo, enfermedad vascular oclusiva).

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

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.

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

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad neuronal motora); demencia vascular (incluyendo demencia multiinfarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan espacio intracraneal; trauma; infecciones y estados relacionados (incluyendo infección por VIH); demencia en la enfermedad de Parkinson; metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y disfunción cognitiva leve asociada con la edad, particularmente disfunción de la memoria asociada con la edad. Los compuestos también pueden ser útiles para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y neuroinflamación.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de la enfermedades psiquiátricas por ejemplo esquizofrenia, depresión (cuyo término se usa en la presente memoria para que incluya depresión bipolar, depresión unipolar, episodios de depresión mayor aislados o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o 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 del tipo Alzheimer, trastorno esquizoafectivo o de tipo deprimido, y trastornos depresivos que resultan de estados médicos generales, incluyendo, pero sin limitar, infarto de miocardio, diabetes, aborto natural o aborto, etc.), trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social), trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático, trastornos de memoria, incluyendo demencia, trastornos amnésicos y disfunción de la memoria asociada con la edad, trastornos de comportamientos en la alimentación, incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, disfunción sexual, trastornos de sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano, disomnia, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), síndrome de abstinencia de abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos de tipo fenciclidina), opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina), anfetamina o drogas relacionadas con anfetamina (por ejemplo, dextroanfetamina, metil-anfetamina) o una de sus combinaciones.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles para prevenir o reducir la dependencia, o prevenir o reducir la tolerancia o tolerancia inversa, a un agente que induce dependencia. Entre los ejemplos de agentes que inducen dependencia se incluyen opiáceos (por ejemplo, morfina) depresores del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) y nicotina.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles para tratar la hiperreflexia de la vejiga después de inflamación de la vejiga.

Hay que entender que las referencias al tratamiento incluyen tanto tratamiento de los síntomas establecidos como tratamiento profiláctico salvo que se establezca explícitamente otra cosa.

ES 2 294 313 T3

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, para usar en medicina humana o veterinaria.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de un estado que es mediado por la actividad de los receptores de cannabinoides 2.

Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para tratar a un ser humano o animal que padece un estado que es mediado por la actividad de los receptores de cannabinoides 2, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para tratar a un ser humano o animal que padece un trastorno inmunitario, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor en el cáncer, dolor neuropático, dolor de la parte baja de la espalda, dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña. Más preferiblemente, el dolor inflamatorio es dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, para fabricar un agente terapéutico para tratar o prevenir un estado tal como un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

Preferiblemente el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor en el cáncer, dolor neuropático, dolor de la parte baja de la espalda, dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña. Más preferiblemente, el dolor inflamatorio es dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis.

Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica patrón, en forma de 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 uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, adaptada para usar en medicina humana o veterinaria.

Tal como se usa en la presente memoria, “modulador” significa tanto antagonista, agonista total o parcial como agonista inverso. En una realización de la presente invención los moduladores son agonistas.

El término “tratamiento” o “tratar” tal como se usa en la presente memoria, incluye el tratamiento de trastornos establecidos y también incluye su profilaxis. El término “profilaxis” se usa en la presente memoria para que signifique prevenir síntomas en un sujeto ya aquejado o prevenir la recurrencia de los síntomas en un sujeto aquejado, y no se limita a la prevención completa de un mal.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar de una forma patrón para tratar las enfermedades indicadas, por ejemplo por administración por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, intranasal, transdérmica, rectal, por inhalación o vía bucal.

Las composiciones de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se dan por vía oral, se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas. Una formulación de jarabe generalmente constará de una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente de sabor o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Entre los ejemplos de dichos vehículos se incluyen estearato magnésico, terra alba, talco, gelatina, acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa, y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de cubierta de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o derivado en un vehículo acuoso o no acuoso estéril, que opcionalmente contiene un aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de araxis o aceite de sésamo.

Las composiciones típicas para inhalar están en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco, o en forma de un aerosol usando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, que es activo cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante, por

ejemplo glicoles polímeros, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

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 una tirita, parche o membrana medicados.

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

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene adecuadamente de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg, por ejemplo 0,1 mg a 500 mg/kg, y preferiblemente de 0,01 mg a 100 mg/kg, por ejemplo 1 mg/kg a 100 mg/kg, y cada unidad de dosificación para administración parenteral contiene adecuadamente de 0,1 mg a 100 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable calculado como el ácido libre. Cada unidad de dosificación para administración intranasal contiene adecuadamente 1-400 mg y preferiblemente 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica contiene adecuadamente de 0,01 a 5,0% de un compuesto de fórmula (I).

El régimen de dosificación diario para administración oral es adecuadamente aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para administración parenteral es adecuadamente aproximadamente 0,001 mg/kg a 40 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para administración intranasal e inhalación oral es adecuadamente aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/persona. El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces diarias, suficiente para presentar la actividad deseada.

Puede ser ventajoso preparar los compuestos de la presente invención en forma de nanopartículas. Esto puede mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos. Para los propósitos de la presente invención "nanopartícula" se define como partículas sólidas teniendo 50% de las partículas un tamaño de partículas menor que 1 μm , más preferiblemente menor que 0,75 μm .

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

Se conocen numerosos procedimientos para sintetizar 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 crecimiento de cristal de las nanopartículas una vez creadas. Alternativamente, estos procedimientos pueden implicar un procedimiento de precipitación, preferiblemente un procedimiento de precipitación en un medio acuoso a partir de una solución del fármaco en un disolvente no acuoso.

De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto (I) en forma de nanopartículas como se ha definido en lo que antecede, cuyo procedimiento comprende molienda o precipitación. Se describen procedimientos representativos para preparar partículas sólidas en forma de nanopartículas en las patentes y publicaciones listadas a continuación.

Patente de EE.UU. n° 4.826.689 de Violanto & Fischer, Patente de EE.UU. n° 5.145.684 de Liversidge *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.298.262 de Na & Rajagopalan, Patente de EE.UU. n° 5.302.401 Liversidge *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.336.507 de Na & Rajagopalan, Patente de EE.UU. n° 5.340.564 de Illig & Sarpotdar, Patente de EE.UU. n° 5.346.702 de Na Rajagopalan, Patente de EE.UU. n° 5.352.459 de Hollister *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.354.560 de Lovrecich, Patente de EE.UU. n° 5.384.124 de Courteille *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.429.824 de June, Patente de EE.UU. n° 5.503.723 de Ruddy *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.510.118 de Bosch *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.518 de Bruno *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.518.738 de Eickhoff *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.534.270 de De Castro, Patente de EE.UU. n° 5.536.508 de Canal *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.552.160 de Liversidge *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.560.931 de Eickhoff *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.560.932 de Bagchi *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.565.188 de Wong *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.571.536 de Eickhoff *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.573.783 de Desieno & Stetsko, Patente de EE.UU. n° 5.580.579 de Ruddy *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.585.108 de Ruddy *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.587.143 de Wong, Patente de EE.UU. n° 5.591.456 de Franson *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.622.938 de Wong, Patente de EE.UU. n° 5.662.883 de Bagchi *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.665.331 de Bagchi *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.718.919 de Ruddy *et al*, Patente de EE.UU. n° 5.747.001 de Wiedmann *et al*, documentos WO93/25190, WO96/24336, WO97/14407, WO98/35666, WO99/65469, WO00/18374, WO00/27369, WO00/30615 y WO01/41760.

Dichos procedimientos se puede adaptar fácilmente para preparar el compuesto (I) en forma de nanopartículas. Dichos procedimientos forman un aspecto adicional de la invención.

El procedimiento de la presente invención preferiblemente usa una etapa de molienda en húmedo llevada a cabo en un molino tal como un molino de dispersión, con el fin de producir una forma de nanopartículas del compuesto. La

presente invención se puede poner en práctica usando una técnica de molienda en húmedo convencional, tal como la descrita por Lachman *et al.*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, "Milling" p.45 (1986).

En una realización adicional, el documento WO02/00196 (SmithKline Beecham plc) describe un procedimiento de molienda en húmedo que usa un molino en el que al menos una de las superficies está hecha de nailon (poliamida) que comprende uno o más lubricantes internos, para usar en la preparación de partículas sólidas de una sustancia fármaco en forma de nanopartículas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la invención en forma de nanopartículas, que comprende moler en húmedo una suspensión de compuesto en un molino que tenga al menos una cámara y un medio de agitación, comprendiendo dicha(s) cámara(s) y/o medio de agitación un nailon lubricado, como se describe en el documento WO02/00196.

La suspensión de un compuesto de la invención para usar en la molienda 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. Entre los medios líquidos representativos se incluye un medio acuoso. Usando el procedimiento de la presente invención, el tamaño medio de partículas del compuesto de la invención grueso, puede ser de hasta 1 mm de diámetro. Esto evita ventajosamente la necesidad del pretratamiento del compuesto.

En un aspecto adicional de la invención, el medio acuoso que se va a someter a la molienda comprende el compuesto (I) presente de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso/peso, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso/peso, preferiblemente aproximadamente 20% en peso/peso.

El medio acuoso puede comprender además uno o más vehículos solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la estabilización estérica y el tratamiento posterior del compuesto (I) después de molienda para dar la composición farmacéutica, por ejemplo secado por pulverización. Los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para la estabilización estérica y 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.

En un aspecto adicional de la invención, el medio acuoso que se va a someter a la molienda puede comprender además hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) presente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso/peso.

El procedimiento de la presente invención puede comprender la etapa posterior de secado del compuesto de la invención para dar un polvo.

De acuerdo con esto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención, cuyo procedimiento comprende preparar el compuesto de fórmula (I) en forma de nanopartículas, opcionalmente seguido de secado para dar un polvo.

Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, en la que el compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, está presente en partículas sólidas en forma de nanopartículas, mezclado con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por "secado" se entiende la eliminación de cualquier agua u otro vehículo líquido usado durante el procedimiento para mantener el compuesto de fórmula (I) en suspensión o solución líquida. Esta etapa de secado puede ser cualquier procedimiento de secado 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 conocidas en la técnica. El secado por pulverización/granulación en lecho fluido de las composiciones molidas se lleva a cabo más adecuadamente usando un secador por pulverización tal como un Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Dinamarca], o un secador de lecho fluido, tal como el fabricado por Glatt, Alemania.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha definido en lo que antecede, en forma de un polvo secado, que se puede obtener por molienda en húmedo de partículas sólidas del 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 menos de 15% en peso/peso, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 10% en peso/peso.

Los compuestos para el receptor CB₂ para usar en la presente invención, se pueden usar combinados con otros agentes terapéuticos, por ejemplo inhibidores de la COX-2, tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib o COX-189; inhibidores de la 5-lipoxigenasa; NSAID, tales como aspirina, diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas del receptor de leucotrienos; DMARD tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueadores del canal de sodio, tal como lamotrigina; moduladores del receptor de NM-DA, tales como antagonistas del receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizadores de neurona; inhibidores de la absorción monoaminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁, tales como triptanos, por

ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; ligandos del receptor EP₁, ligandos del receptor EP₄; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ y antagonistas de EP₃; ligandos del receptor de bradiquinina y ligandos del receptor de vainilloides, fármacos anti-artritis reumatoide, por ejemplo fármacos anti TNF, por ejemplo enbrel, remicado, fármacos anti-IL-1, o DMARDS por ejemplo leflunamida. Cuando los compuestos se usan combinados con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Se describen inhibidores de la COX-2 adicionales en las Patentes de EE.UU. n^{os} 5.474.995 US5.633.272; US5.466.823, US6.310.099 y US6.291.523; y en los documentos WO96/25405, WO97/38986, WO98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 y WO02/18374.

El compuesto de la presente invención se puede administrar combinado con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT₃, antagonistas de NK-1, agonistas de serotonina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI), inhibidores de la reabsorción de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.

Entre los antagonistas de 5HT₃ adecuados que se pueden usar combinados con el compuesto de la invención, se incluyen por ejemplo ondansetrón, granisetron, metoclopramida.

Entre los agonistas de serotonina adecuados que se pueden usar combinados con los compuestos de la invención se incluyen sumatriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

Entre los SSRI adecuados que se pueden usar combinados con el compuesto de la invención se incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina

Entre los SNRI adecuados que se pueden usar combinados con el compuesto de la invención se incluyen venlafaxina y reboxetina.

Entre los antidepresivos tricíclicos adecuados que se pueden usar combinados con el compuesto de la invención se incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

Entre los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que se pueden usar combinados con el compuesto de la invención se incluyen bupropión y amineptina.

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

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones mencionadas antes se pueden presentar convenientemente para usar en forma de una formulación farmacéutica, y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, se usa combinado con un segundo agente terapéutico activo frente al mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando se usa el compuesto solo. Las dosis adecuadas serán valoradas fácilmente por los expertos en la técnica.

Determinación de la actividad agonista en el receptor de cannabinoides CB1

La actividad agonista en el receptor de cannabinoides CB1 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 de cannabinoides CB1 humano, por integración de una caja de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levadura MMY23. Esta caja constaba de la secuencia de DNA que codifica el receptor CB1 humano flanqueada por el promotor GPD de levadura en el extremo 5' de CB1 y una secuencia de terminación de transcripción de levadura en el extremo 3' de CB1. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero, en la que los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 son sustituidos 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 líquido sintético completo (SC) (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta el final de la fase logarítmica de crecimiento (aproximadamente DO₆₀₀ 6/ml).

ES 2 294 313 T3

Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE_{50} (la concentración necesaria para producir 50% de la respuesta máxima) se calcularon usando diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (1% en el volumen de ensayo final) se transfirieron a placas de microvaloración de fondo negro transparente de NUNC (96 o 384 pocillos). Las células se suspendieron con una densidad de DO_{600} 0,2/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 fluoresceína-di- β -D-glucopiranosido 20 μ M (FDGlu). Esta mezcla (50 μ l por pocillo para las placas de 384 pocillos, 200 μ l por pocillo para las placas de 96 pocillos) se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de incubar a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu a fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levadura endógena producida durante el crecimiento celular estimulado por agonista, usando un lector de placa de microvaloración Spectrofluor (Tecan; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). Se representó gráficamente la fluorescencia frente a la concentración de compuesto y se ajustó la curva de forma iterativa usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de la concentración. Se calculó la eficacia (E_{max}) a partir de la ecuación

$$E_{max} = \frac{Max_{[compuesto\ X]} - Min_{[compuesto\ X]}}{Max_{[HU210]} - Min_{[HU210]}} \times 100\%$$

donde $Max_{[compuesto\ X]}$ y $Min_{[compuesto\ X]}$ son el máximo y mínimo ajustado respectivamente a partir de la curva de efecto de la concentración para el compuesto X, y $Max_{[HU210]}$ y $Min_{[HU210]}$ son el máximo y mínimo ajustado respectivamente a partir de la curva del efecto de la concentración para el (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 las proporciones molares equieficaces (EMR, por sus siglas en inglés) se calcularon a partir de la ecuación

$$EMR = CE_{50\ [compuesto\ X]} / CE_{50\ [HU210]}$$

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

Los compuestos de los Ejemplos ensayados de acuerdo con este método tenían valores de $CE_{50} > 30.000$ nM en el receptor de cannabinoides CB1 humano clonado.

Determinación de la actividad agonista en el receptor de cannabinoides CB2

La actividad agonista en el receptor de cannabinoides CB2 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 de cannabinoides humano, por integración de una caja de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levadura MMY23. Esta caja constaba de la secuencia de DNA que codifica el receptor CB2 humano flanqueada por el promotor GPD de levadura en el extremo 5' de CB2 y una secuencia de terminación de transcripción de levadura en el extremo 3' de CB2. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero, en la que los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 son sustituidos 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 líquido sintético completo (SC) (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta el final de la fase logarítmica de crecimiento (aproximadamente DO_{600} 6/ml).

Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE_{50} (la concentración necesaria para producir 50% de la respuesta máxima) se calcularon usando diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (1% en el volumen de ensayo final) se transfirieron a placas de microvaloración de fondo negro transparente de NUNC (96 o 384 pocillos). Las células se suspendieron con una densidad de DO_{600} 0,2/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 fluoresceína-di- β -D-glucopiranosido 20 μ M (FDGlu). Esta mezcla (50 μ l por pocillo para las placas de 384 pocillos, 200 μ l por pocillo para las placas de 96 pocillos) se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de incubar a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu a fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levadura endógena producida durante el crecimiento celular estimulado por agonista, usando un lector de placa de microvaloración Spectrofluor (Tecan; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). Se representó gráficamente la fluorescencia frente a la concentración de compuesto y se ajustó la curva de forma iterativa usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de concentración. Se calculó la eficacia (E_{max}) a partir de la ecuación

$$E_{max} = \frac{Max_{[compuesto\ X]} - Min_{[compuesto\ X]}}{Max_{[HU210]} - Min_{[HU210]}} \times 100\%$$

ES 2 294 313 T3

donde $\text{Max}_{[\text{compuesto X}]}$ y $\text{Min}_{[\text{compuesto X}]}$ son el máximo y mínimo ajustado respectivamente a partir de la curva de efecto de la concentración para el compuesto X y $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$ y $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$ son el máximo y mínimo ajustado respectivamente a partir de la curva del efecto de la concentración para el (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 las

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

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

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 38, 50 a 55, 69 a 93, 104 a 172, 204, 208 a 220, 223, 224, 234 a 279, 293, 295 a 297, ensayados de acuerdo con este método tenían unos valores de $\text{CE}_{50} < 300 \text{ nM}$ y un valor de eficacia $> 50\%$ en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

Los compuestos de los Ejemplos 39 a 45, 56 a 62, 94 a 102, 173 a 177, 280 a 292, 294 y 298 a 304, ensayados de acuerdo con este método tenían unos valores de $\text{CE}_{50} < 1000 \text{ nM}$ y un valor de eficacia $> 50\%$ en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

Los compuestos de los Ejemplos 46 a 49, 63 a 68, 103, 178 a 203, 205 a 207, 222, 225 a 233 y 305, ensayados de acuerdo con este método tenían unos valores de $\text{CE}_{50} > 1000 \text{ nM}$ y un valor de eficacia $< 50\%$ en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

El compuesto del Ejemplo 221 ensayado de acuerdo con este método tenía un valor de CE_{50} entre 300 y 1000 nM y un valor de eficacia $< 30\%$ en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos, pero no limitan las realizaciones de la presente invención.

En la presente memoria se usan las siguientes abreviaturas

MDAP representa autopurificación de masa dirigida;

THF representa tetrahidrofurano;

DCM representa diclorometano;

DMSO representa dimetilsulfóxido;

TFA representa ácido trifluoroacético.

Todos los datos experimentales de RMN se registraron a 400 MHz salvo que se indique.

Condiciones, hardware y software usados para la autopurificación de masa dirigida

Hardware

Bomba de gradiente Waters 600, controlador de muestra Waters 2700, Waters Reagent Manager, espectrómetro de masas Micromass ZMD, colector de fracciones Gilson 202, colector de residuo Gilson Aspec.

Software

Micromass Masslynx versión 3.5

Columna

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 μm .

Disolventes

A. Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

B. Disolvente orgánico = MeCN:agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05%

Disolvente para ajustar = MeOH:agua 80:20 + acetato amónico 50 mM

Disolvente de aclarado de la aguja = MeOH:agua:DMSO 80:10:10

ES 2 294 313 T3

Métodos

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

5 Todos tienen un caudal de 20 ml/min y un tiempo de experimento de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de una etapa de purgado y reequilibrado de la columna de 5 minutos.

Método 1 MDAP 1,5-2,2 = 0-30% B

10 Método 2 MDAP 2,0-2,8 = 5-30% B

Método 3 MDAP 2,5-3,0 = 15-55% B

Método 4 MDAP 2,8-4,0 = 30-80% B

15 Método 5 MDAP 3,8-5,5 = 50-90% B

Método usado para purificar usando el sistema Biotage Horizon

20 Columna: Biotage C18HS 25+S

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

25 Disolvente A = agua, B = acetonitrilo, gradiente:

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

Descripción 1

35 *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 purificación adicional.

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

Descripción 2

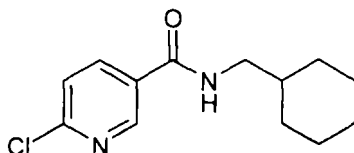
45 *Hidrocloruro del ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotínico*

A una suspensión de 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)nicotinato de metilo (Descripción 1) (1,0 g) en etanol (5 ml) se añadió una solución de hidróxido potásico (510 mg) en agua (5 ml), y la solución 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 filtró y secó a vacío a 60°C para dar el ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)nicotínico en forma de su sal de hidrocloreuro (0,62 g).

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

Descripción 3

60 *6-Cloro-N-ciclohexilmetilnicotinamida*



ES 2 294 313 T3

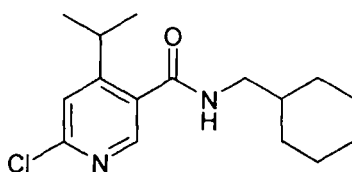
A una solución de cloruro de 6-cloronicotinoilo (1,5 g, ex Lancaster) en diclorometano seco (15 ml) se añadió gota a gota a 0°C en atmósfera de nitrógeno, una solución de ciclohexanometanamina (1,11 ml, ex Lancaster) y trietilamina (1,5 ml) en diclorometano seco (15 ml) en 1 h. La solución se agitó a 0°C durante 1 hora. Se separó el diclorometano a presión reducida y se añadió acetato de etilo (30 ml). La solución se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar la 6-cloro-*N*-ciclohexilmetilnicotinamida (1,96 g).

RMN (DMSO-d₆) δ 0,85-1,0 (2H, m), 1,1-1,25 (3H, m), 1,54 (1H, m), 1,55-1,75 (5H, m), 3,11 (2H, t), 7,64 (1H, d), 8,23 (1H, d de d), 8,69 (1H, t), 8,82 (1H, s).

LC/EM t = 2,9 min, Ion molecular observado [MH⁺] 253 de acuerdo con la fórmula molecular C₁₃H₁₇³⁵ClN₂O

Descripción 4

6-Cloro-*N*-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida



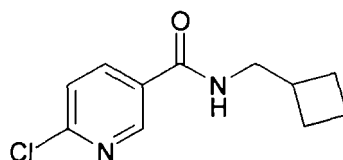
A una solución de 6-cloro-*N*-ciclohexilmetilnicotinamida (Descripción 3) (0,89 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C en atmósfera de nitrógeno, una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M (5,3 ml, ex Aldrich), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota metanol seco (0,86 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,88 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se evaporó a presión reducida a aproximadamente 6 ml. El líquido residual se calentó a 50°C y se añadió t-butil-metil-éter (20 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía Biotage (gel de sílice Merck 9385) con acetato de etilo:isohexano 1:4 para dar la 6-cloro-*N*-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida (886 mg).

RMN (DMSO-d₆) δ 0,85-1,0 (2H, m), 1,1-1,25 (3H, m), 1,19 (6H, d), 1,50 (1H, m), 1,55-1,75 (5H, m), 3,08 (2H, t), 3,22 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,57 (1H, t).

LC/EM, t = 3,2 min, Ion molecular observado [MH⁺] = 295 de acuerdo con la fórmula molecular C₁₆H₂₃³⁵ClN₂O.

Descripción 5

6-Cloro-*N*-ciclobutilmetilnicotinamida



Preparado de una forma similar a la Descripción 3 a partir de cloruro de 6-cloronicotinoilo (1,9 g, ex-Lancaster), hidrocloreto de *N*-ciclobutilmetilamina (1,52 g), y trietilamina (3,4 ml), para dar el compuesto del título (2,02 g).

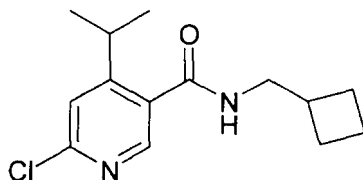
RMN (DMSO-d₆) δ 1,71 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,52 (1H, m exceso), 3,31 (2H, t), 7,64 (1H, d), 8,22 (1H, d de d), 8,71 (1H, t), 8,81 (1H, d).

LC/EM t = 2,51 min, Ion molecular observado [MH⁺] = 225 de acuerdo con la fórmula molecular C₁₁H₁₃³⁵ClN₂O.

ES 2 294 313 T3

Descripción 6

6-Cloro-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida



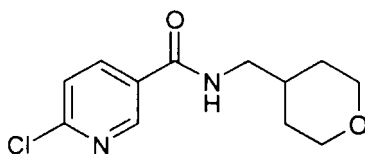
Preparado de una forma similar a la Descripción 4 a partir de 6-cloro-N-ciclobutilmetilnicotinamida (Descripción 3) (2,00 g), y cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (13,5 ml), para dar el compuesto del título (1,31 g).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,19 (6H, d), 1,72 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,50 (1H, m exceso), 3,20 (1H, m), 3,27 (2H, t), 7,53 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,58 (1H, t).

LC/EM t = 3,07 min, $[MH^+] = 267$ de acuerdo con la fórmula molecular $C_{14}H_{19}^{35}ClN_2O$.

Descripción 7

6-Cloro-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



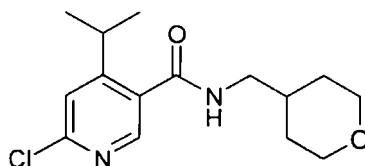
De una forma similar a la Descripción 5, el cloruro de 6-cloronicotinoilo (1,90 g) y C-(tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,65 g) dieron el compuesto del título (1,46 g).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,1-1,25 (2H, m), 1,60 (2H, d), 1,79 (1H, m), 3,17 (2H, t), 3,26 (2H, t), 3,83 (2H, d de d), 7,64 (1H, d), 8,23 (1H, d de d), 8,75 (1H, t), 8,82 (1H, s).

LC/EM t = 2,1 min, $[MH^+] = 255$ de acuerdo con la fórmula molecular $C_{12}H_{15}^{35}ClN_2O_2$.

Descripción 8

6-Cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



De una forma similar a la Descripción 4, la 6-cloro-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida (Descripción 7) (1,46 g) y el cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en tetrahidrofurano (8,5 ml) dieron el compuesto del título (624 mg).

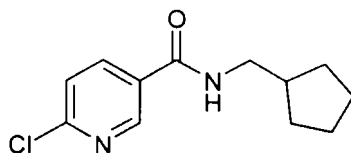
RMN (DMSO- d_6) δ 1,1-1,25 (2H, m), 1,19 (6H, d), 1,60 (2H, d), 1,75 (1H, m), 3,14 (2H, t), 3,21 (1H, m), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, d de d), 7,54 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,63 (1H, t).

LC/MS t = 2,4 min, $[MH^+] = 297$ de acuerdo con la fórmula molecular $C_{15}H_{21}^{35}ClN_2O_2$.

ES 2 294 313 T3

Descripción 9

6-Cloro-N-ciclopentilmetilnicotinamida



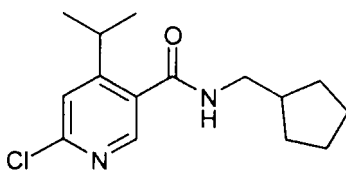
De una forma similar a la Descripción 3, el cloruro de 6-cloronicotinoilo (0,50 g) y el hidrocloreto de ciclopentanometilamina (385 mg) dieron el compuesto del título (534 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,2-1,3 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 2,13 (1H, m), 3,20 (2H, t), 7,64 (1H, d), 8,23 (1H, d de d), 8,74 (1H, t), 8,82 (1H, s).

LC/EM t = 2,7 min, $[MH^+]$ 239, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{12}H_{15}^{35}ClN_2O$.

Descripción 10

6-Cloro-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida



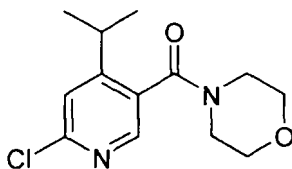
De una forma similar a la Descripción 4, la 6-cloro-N-ciclopentilnicotinamida (Descripción 9) (532 mg) y el cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en tetrahydrofurano (3,4 ml) dieron el compuesto del título (166 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,19 (6H, d), 1,2-1,3 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 2,10 (1H, m), 3,17 (2H, t), 3,21 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,61 (1H, t).

LC/EM t = 3,1 min, $[MH^+]$ 281, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{15}H_{21}^{35}ClN_2O$.

Descripción 11

1-(6-Cloro-4-isopropilpiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona

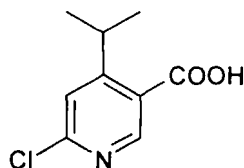


De una forma similar a la Descripción 4, la 1-(6-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (534 mg, Ref: Solicitud de Patente de EE.UU. 2002183309 (2002)) y el cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en tetrahydrofurano (3,6 ml) dieron el compuesto del título (169 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,19 (6H, t), 2,89 (1H, m), 3,1-3,25 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,55-3,75 (5H, m), 7,60 (1H, s), 8,26 (1H, s).

LC/EM t = 2,3 min, $[MH^+]$ 269, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{13}H_{17}^{35}ClN_2O_2$.

Descripción 12

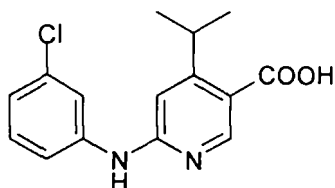
Ácido 6-cloro-4-isopropilnicotínico

Se añadió bromuro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahydrofurano (48 ml) gota a gota en 1 hora, a una solución de ácido 6-cloronicotínico (Aldrich) (6,0 g) en tetrahydrofurano seco (100 ml) a 0° en atmósfera de nitrógeno, y la solución se agitó a 0° durante 3 horas, y después a temperatura ambiente durante 15 horas. Se enfrió a -60°C, y se añadieron sucesivamente ácido acético (48 ml), tetrahydrofurano (40 ml) y dihidrato de acetato de manganeso (II) (20,4 g). La mezcla se agitó a -70° 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 se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida para dar, después de cromatografía en gel de sílice usando isohexano:acetato de etilo 3:1, el ácido 6-cloro-4-isopropilnicotínico (2,31 g).

RMN (DMSO-d₆) δ 1,21 (6H, d), 3,76 (1H, m), 7,60 (1H, s), 8,67 (1H, s), 13,55 (1H, s an.).

LC/EM t = 2,6 min, [MH⁺] 200 de acuerdo con la fórmula molecular C₉H₁₀³⁵ClNO₂.

Descripción 13

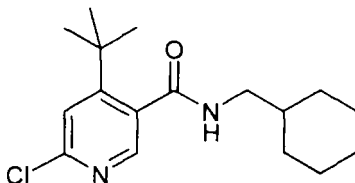
Ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-isopropilnicotínico

Una mezcla de ácido 6-cloro-4-isopropilnicotínico (Descripción 12) (0,50 g) y 3-cloroanilina (265 mg) se agitó a 120° durante 1½ horas. Se añadió isopropanol y la mezcla se enfrió. El sólido insoluble se filtró, se lavó sucesivamente con isopropanol y éter y se secó a vacío a 50° para dar el ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-isopropilnicotínico (0,51 g).

RMN (DMSO-d₆) δ 1,19 (6H, d), 3,93 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,53 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,73 (1H, s), 12,6 (1H, s an.).

LC/EM t = 3,63 min, [MH⁺] 291, de acuerdo con la fórmula molecular C₁₅H₁₅³⁵ClNO₂.

Descripción 14

4-terc-Butil-6-cloro-N-ciclohexilmetilnicotinamida

Se añadió gota a gota n-butil-litio 1,6 M en hexano (2,7 ml) a una solución agitada de 6-cloro-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 4) (0,50 g) en tetrahydrofurano seco (3 ml) a -70° en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 15 minutos y después se calentó a 0°C, y se añadió una solución de yoduro de metilo (0,11 ml) en tetrahydrofurano seco (2 ml), seguido de agitación durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió acetato de etilo (10 ml). La solución se lavó con agua (10 ml), se secó (MgSO₄) y se

ES 2 294 313 T3

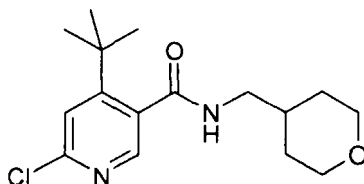
evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice con isohexano:acetato de etilo 17:3 y se purificó otra vez por MDAP para dar el compuesto del título (83 mg).

RMN (CDCl_3) δ 0,95-1,05 (2H, m), 1,15-1,3 (4H, m), 1,42 (9H, s), 1,65-1,8 (5H, m), 3,28 (2H, t), 5,81 (1H, s an.), 7,36 (1H, s), 8,21 (1H, s).

LC/EM t = 3,6 min, $[\text{MH}^+]$ 309, de acuerdo con $\text{C}_{17}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$.

Descripción 15

4-terc-Butil-6-cloro-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



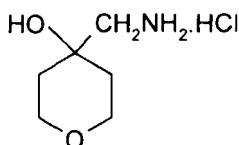
De una forma similar a la Descripción 14, la 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (1,0 g), n-butil-litio 1,6 M en hexano (2,7 ml) y yoduro de metilo (0,22 ml) dieron, después de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo 1:1 y purificación por MDAP, el compuesto del título (116 mg).

RMN (CDCl_3) δ 1,3-1,45 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,68 (2H, d), 1,91 (1H, m), 3,34 (2H, t), 3,40 (2H, t), 4,00 (2H, d de d), 6,04 (1H, s an.), 7,36 (1H, s), 8,18 (1H, s).

LC/EM t = 2,4 min, $[\text{MH}^+]$ 311 de acuerdo con la fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

Descripción 16

Hidrocloreto de 4-aminometiltetrahidropiran-4-ol

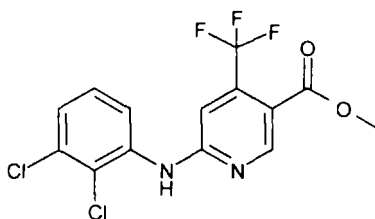


A una solución de hidruro de litio y aluminio 1,0 M en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno una solución de 4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonitrilo (0,50 g, preparada como describen Eiden *et al.*, *Arch. Pharm.*, 320, 348, (1987)) en tetrahidrofurano (2 ml) y la solución se agitó a reflujo durante 6 horas. Se añadieron cuidadosamente agua (1 ml) y solución de hidróxido sódico 2 N (1 ml), y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter. El filtrado se secó (MgSO_4), se evaporó y el residuo se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). El disolvente se separó a presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter y se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título (234 mg).

RMN (DMSO-d_6) 1,45-1,6 (4H, m), 2,78 (2H, c), 3,61 (4H, m), 5,07 (1H, s an.), 7,89 (3H, s an.).

Descripción 17

Éster metílico del ácido 6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico



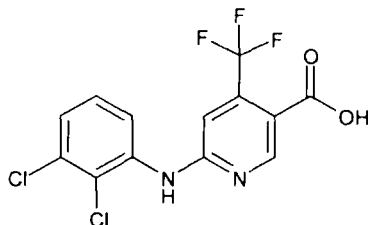
Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinato de metilo (2,0 g, 8,37 mmol, ex Fluorochem) y 2,3-dicloroanilina (4,06 g, 25 mmol) se calentó a 130°C durante 18 h, para dar el compuesto del título.

ES 2 294 313 T3

EM m/z (ESI+): 365, 367 y 369 (picos isómeros) (MH+).

Descripción 18

Ácido 6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico



Se añadió una solución de KOH (1,4 g, 25 mmol) en 20 ml de EtOH / H₂O (1:1) a la mezcla bruta de la Descripción 17, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. La solución se concentró a vacío, se diluyó con agua y se lavó tres veces (3 x 15 ml) con éter dietílico. Después de acidificar la capa acuosa a pH 1 con HCl al 37%, el compuesto del título precipitó como la sal de hidrocloreto que se filtró y se secó a vacío. Después el sólido (2,7 g, 7 mmoles) se suspendió en diclorometano (20 ml), en presencia de PS-diisopropiletilamina (1,80 g, 7 mmoles, carga de 3,88 mmoles/g, ex Argonaut Technologies) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de filtrar la resina y evaporar a vacío el disolvente, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco (2,45 g).

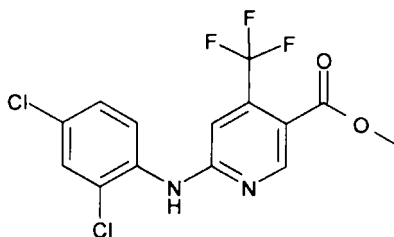
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,17 (s an., 1H); 9,61 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H).

EM m/z (ESI+): 351, 353 y 355 (picos isómeros) (MH+).

30

Descripción 19

Éster metílico del ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico



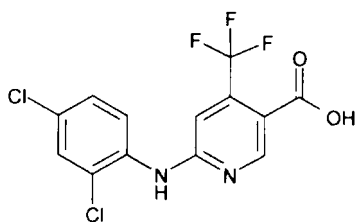
Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinato de metilo (2,0 g, 8,37 mmoles ex Fluorochem) y 2,4-dicloroanilina (4,05 g, 25 mmol) se calentó a 130°C durante 15 h, para dar el compuesto del título.

EM m/z (ESI+): 365, 367 y 369 (picos isómeros) (MH+).

50

Descripción 20

Ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico



65

El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la Descripción 18 a partir del producto de la Descripción 19, y se aisló en forma de un sólido blanco (2,62 g).

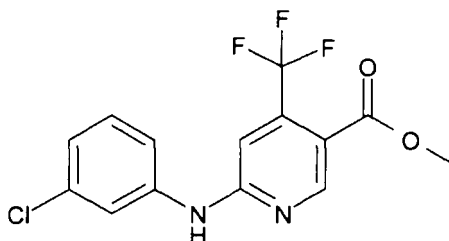
ES 2 294 313 T3

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,16 (s an., 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).

EM m/z (ESI+): 351, 353 y 355 (MH+)

Descripción 21

Éster metílico del ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico

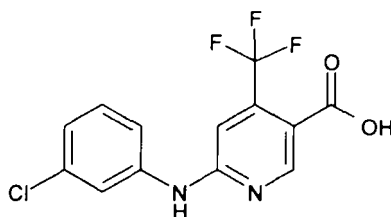


Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinato de metilo (2,5 g, 10,5 mmol) y 3-cloroanilina (2,2 ml, 20,1 mmol) se calentó a 120°C durante 18 h, para dar el compuesto del título.

EM m/z (ESI+): 331 (MH+).

Descripción 22

Ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico



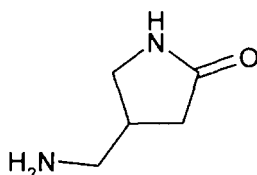
El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la Descripción 18 a partir del producto de la Descripción 21, y se aisló en forma de un sólido blanco (1,5 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,16 (s an, 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),

EM m/z (ESI+): 317 (MH+).

Descripción 23

4-Aminometilpirrolidin-2-ona



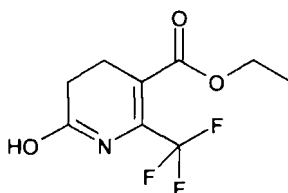
Se añadió sodio (0,1 g, 4,34 mmol) en porciones a una solución de 4-aminometil-1-bencilpirrolidin-2-ona (0,3 g, 1,47 mmol, N° de registro CAS: 97205-34-0) en 10 ml de amoníaco líquido a -50°C, y la mezcla se agitó a -50°C durante 1 h. Se añadió lentamente EtOH (10 ml) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a t.a. La evaporación del disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,21 g), el cual se usó para el acoplamiento con los ácidos antes mencionados, sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,28 (dd, 1H); 2,89 (dd, 1H); 2,45 (m, 2H); 2,18-1,93 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

ES 2 294 313 T3

Descripción 25

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

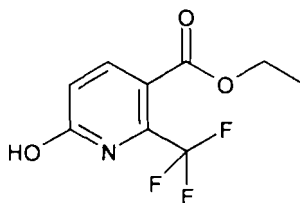


Una mezcla de 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (14,7 ml, 0,1 moles, 1,6 eq), acrilamida (4,5 g, 0,063 moles, 1,0 eq) y ácido p-toluenosulfónico (0,156 g, 0,82 mmoles, 0,013 eq) en tolueno (60 ml) se reflujoó durante 38 h con separación azeotrópica de agua (condiciones Dean-Stark). Después la mezcla de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

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

Descripción 26

Éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-trifluorometilnicotínico

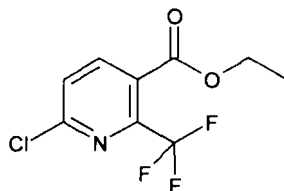


Una solución del éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-trifluorometil-4,5-dihidropiridina-3-carboxílico (Descripción 25) (4,7 g, 19,8 mmoles, 1 eq) y N-bromosuccinimida (3,51 g, 19,8 mmol, 1 eq) en 15 ml de tetracloruro de carbono, se calentó a reflujo durante 20 h. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido parduzco que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 9:1 a hexano/acetato de etilo 8:2). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (4,3 g, rendimiento = 92%).

LC-EM (ESI+), MH+: 236

Descripción 27

Éster etílico del ácido 6-cloro-2-trifluorometilnicotínico



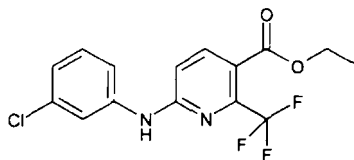
Una mezcla del éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-trifluorometilnicotínico (Descripción 26) (2,6 g, 11,0 mmoles, 1,0 eq) y diclorofosfato de fenilo (2,47 ml, 16,5 mmoles, 1,5 eq) se calentó con irradiación de microondas durante 30 min (170°C, potencia = 70 W). La mezcla de reacción se vertió en hielo, se agitó durante 20 min y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). El pH se ajustó a 10, por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), y después se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano a hexano/acetato de etilo 98:2) para dar 1,7 g del compuesto del título (rendimiento = 61%).

ES 2 294 313 T3

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

Descripción 28

5 *Éster etílico del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-trifluorometilnicotínico*

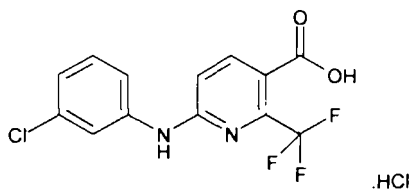


Una mezcla del éster etílico del ácido 6-cloro-2-trifluorometilnicotínico (Descripción 27) (1,4 g, 5,53 mmoles, 1,0 eq) y 3-cloroanilina (2,91 ml, 27,6 mmoles, 5,0 eq) se calentó a 160°C durante 52 h para dar un sólido negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-EM (ESI+), MH+: 345 y 347.

Descripción 29

25 *Hidrocloreto del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-trifluorometilnicotínico*

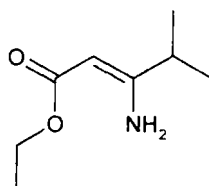


Una solución de KOH (1,18 g) en agua (25 ml) se añadió a una mezcla del éster etílico del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-trifluorometilnicotínico (Descripción 28) en etanol (25 ml) y se reflujoó durante 8 h. Después de evaporar el etanol a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (35 ml) y se lavó repetidamente con éter dietílico (200 ml x 5 veces). La capa acuosa se trató con HCl concentrado para ajustar el pH a 3, y el compuesto del título precipitó en forma de su sal de hidrocloreto, se filtró y se secó a 40°C en un horno (1,71 g, rendimiento de la Descripción 28 y 29 = 87%).

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

Descripción 30

50 *Éster etílico del ácido 3-amino-4-metilpent-2-enoico*

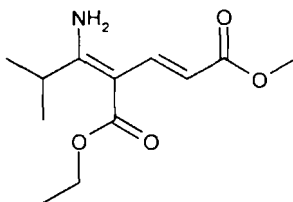


Se añadió acetato amónico (2,44 g, 31,6 moles, 5 eq) a una solución del éster etílico del ácido 4-metil-3-oxopentanoico (1,0 g, 6,32 moles, 1 eq) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó el disolvente a vacío y el residuo sólido se trituró con diclorometano (20 ml) y se filtró. Después el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,85 g, rendimiento = 85%).

ES 2 294 313 T3

Descripción 31

Éster 5-etílico éster 1-metílico del ácido 4-(1-amino-2-metilpropiliden)-pent-2-enodioico

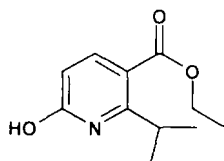


Una solución de éster etílico del ácido 3-amino-4-metilpent-2-enoico (Descripción 30) (5,0 g, 31,84 mmoles, 1 eq) y propiolato de metilo (3,08 ml, 36,8 mmoles, 1,15 eq) en DMSO seco (20 ml) se calentó con irradiación de microondas a 170°C (1^{er} ciclo: 20 min, 2^o ciclo: 10 min). La mezcla de reacción se diluyó con agua (140 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (80 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para dar 9,5 g de sólido amarillo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-EM (ESI+), MH+: 242, 196.

Descripción 32

Éster etílico del ácido 6-hidroxí-2-isopropilnicotínico

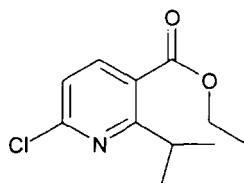


Se añadió una cantidad catalítica de terc-butoxido sódico (100 mg) a una suspensión del éster 5-etílico éster 1-metílico del ácido 4-(1-amino-2-metilpropiliden)pent-2-enodioico (Descripción 31) (9,5 g) en etanol anhidro (100 ml) y la mezcla resultante se refluó durante 28 h. El disolvente se separó a vacío, el residuo se recogió con acetato de etilo y después se lavó secuencialmente con NaHCO₃ (ac) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar una resina rojiza. La trituración de la resina con hexano/éter dietílico 1:1 dio el compuesto del título en forma de un sólido que se filtró y se secó en horno (1,97 g). Las aguas madres se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 9:1 a hexano/acetato de etilo 7:3) para dar una segunda cosecha del compuesto del título puro (1,6 g, rendimiento total de las Descripciones 31 y 32 = 54%).

LC-EM (ESI+), MH+: 210.

Descripción 33

Éster etílico del ácido 6-cloro-2-isopropilnicotínico



ES 2 294 313 T3

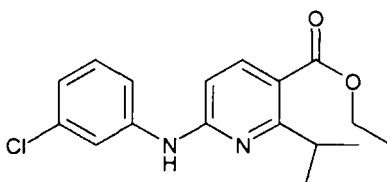
Una mezcla del éster etílico del ácido 6-hidroxi-2-isopropilnicotínico ((Descripción 32) 1,0 g, 4,78 mmoles, 1,0 eq) y diclorofosfato de fenilo (1,13 ml, 7,56 mmoles, 1,5 eq) se calentó con irradiación de microondas a 170°C durante 1 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (25 ml), se agitó durante 20 min y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). El pH se ajustó a 10, por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y después la

5 la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 1,11 g del compuesto del título bruto en forma de una resina negra (rendimiento = 99%).

LC-EM (ESI+), MH+: 228 y 230.

Descripción 34

Éster etílico del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-isopropilnicotínico

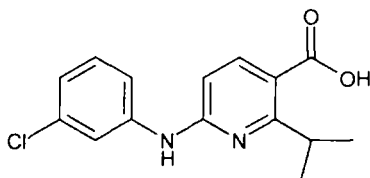


Una mezcla del éster etílico del ácido 6-cloro-2-isopropilnicotínico (Descripción 33) (1,1 g, 4,84 mmoles, 1,0 eq) y 3-cloroanilina (1,54 ml, 14,5 mmoles, 3,0 eq) se calentó a 120°C durante 4 h para dar un residuo sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-EM (ESI+), MH+: 319 y 321.

Descripción 35

Hidrocloreuro del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-isopropilnicotínico



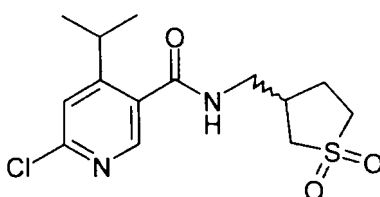
Se añadió una solución de KOH (1,08 g) en agua (10 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-isopropilnicotínico bruto (Descripción 34) en etanol (10 ml) y se reflujo durante 4 h. Después de evaporar el etanol a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se lavó repetidamente con éter dietílico (40 ml x 4 veces). La capa acuosa se trató con HCl concentrado para ajustar el pH a 1, el compuesto del título precipitó en forma de su sal de hidrocloreuro, se filtró y secó a 40°C en un horno (0,68 g). Las aguas madres acuosas se trataron con NaCl (s) y se extrajeron repetidamente con acetato de etilo (30 ml x 3 veces), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a vacío. El residuo se trató con HCl concentrado y el compuesto del título que precipitó se filtró y

50 secó en horno (0,681 g, rendimiento total de las Descripciones 34 y 35 = 85%).

LC-EM (ESI+), MH+: 291 y 293.

Descripción 36

6-Cloro-N-(1,1-dioxotetrahydro-1⁶-tiofen-3-ilmetil)-4-isopropilnicotinamida



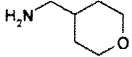
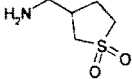
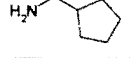

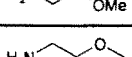
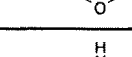
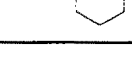
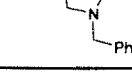
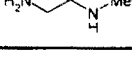
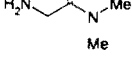
ES 2 294 313 T3

A una solución de ácido 6-cloro-4-isopropilnicotínico (Descripción 12) (100 mg) en dimetilformamida (7 ml) se añadieron sucesivamente N-etilmorfolina (0,22 ml), hidrócloruro de C-(1,1-dioxotetrahidro-1^o-tiofen-3-ilmetil)metilamina (111 mg, Ref.: Argyle *et al.*, *J. Chem. Soc.*, (C), 2156, (1967)), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (120 mg) e hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (120 mg). La solución se agitó durante 5 h y se dejó reposar toda la noche. La dimetilformamida se separó a presión reducida y se añadió acetato de etilo (20 ml). La solución se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato sódico al 5% (12 ml), agua (12 ml) y salmuera (2 x 12 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (150 mg).

LC/EM t = 2,1 min, [MH⁺] 331 de acuerdo con la fórmula molecular C₁₄H₁₉³⁵ClN₂O₃S.

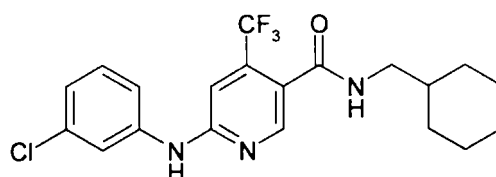
Todas las aminas usadas en los Ejemplos están disponibles en el comercio, excepto las siguientes donde la síntesis de las aminas se describe en la bibliografía o más arriba.

Aminas conocidas en la bibliografía

Estructura	Número de registro CAS
	130290-79-8
	45697-13-0
	6053-81-2
	4415-83-2
	89282-70-2
	88277-83-2
	22990-77-8
	97205-34-0
	22356-89-4
	1857-19-8

Ejemplo 1

Ciclohexilmetilamida del ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometil-piridina-5-carboxílico



ES 2 294 313 T3

A una solución de hidrocloreuro del ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-(trifluorometil)-nicotínico (Descripción 2) (0,2 g) en dimetilformamida (5 ml) se añadió N-metilmorfolina (283 μ l), 4-aminometilciclohexano (80 μ l), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (104 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-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 solución se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato potásico (5 ml), después salmuera (2 x 3 ml) y se evaporó a presión reducida. La purificación cromatográfica (gel de sílice; hexano, acetato de etilo 8:2) dio el compuesto del título (35 mg).

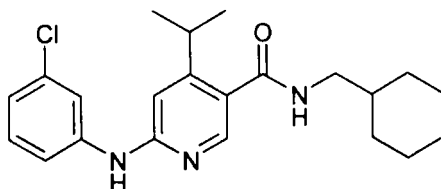
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (1H, s), 8,45 (2H, m), 8,05 (1H, s), 7,5 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,15 (1H, s), 7,02 (1H, d), 3,1 (2H, t), 0,85-1,8 (11H, m).

EM m/z (EI $^+$): 411 y 413 (MH $^+$), 328, 315, 299.

IR (KBr): 3412 cm^{-1} , 3309, 2925, 2852, 1648.

Ejemplo 2

6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida



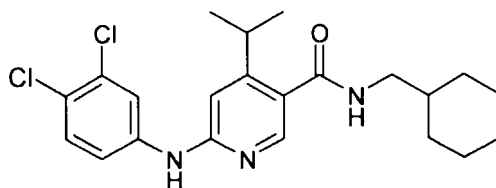
Una mezcla de 6-cloro-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 4) (50 mg) y 3-cloroanilina (90 μ l) se calentó en condiciones de microondas a 190°C durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y la solución se lavó con solución diluida de carbonato potásico (3 ml) y agua (3 ml), se secó (MgSO $_4$) y se evaporó. El residuo se trituró con isohexano para dar el compuesto del título (60 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 0,85-1,0 (2H, m), 1,1-1,25 (3H, m), 1,16 (6H, d), 1,51 (1H, m), 1,6-1,8 (5H, m), 3,06 (2H, t), 3,41 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,46 (1H, d), 8,06 (1H, t), 8,12 (1H, s), 8,33 (1H, t), 9,41 (1H, s).

LC/EM, t = 3,7 min, Ion molecular observado [MH $^+$] = 386 de acuerdo con la fórmula molecular C $_{22}$ H $_{28}$ 35 ClN $_3$ O.

Ejemplo 3

N-Ciclohexilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida

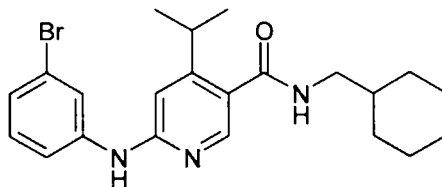


Una mezcla de 6-cloro-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 4) (50 mg), 3,4-dicloroanilina (Aldrich) (33 mg), t-butoxido sódico (46 mg), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (3,2 mg), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (2,6 mg) y dimetoxietano (1 ml) se irradió en condiciones de microondas a 150°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió acetato de etilo (5 ml). La mezcla se lavó con agua (3 ml), se secó (MgSO $_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por técnicas de autopurificación de masa dirigida para dar el compuesto del título. (12,0 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 0,85-1,0 (2H, m), 1,1-1,25 (3H, m), 1,16 (6H, d), 1,51 (1H, m), 1,6-1,8 (5H, m), 3,06 (2H, t), 3,41 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,50 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, t), 9,62 (1H, s).

LC/EM t = 3,9 min, [MH $^+$] 420, de acuerdo con la fórmula molecular C $_{22}$ H $_{27}$ 35 Cl $_2$ N $_3$ O.

Ejemplo 4

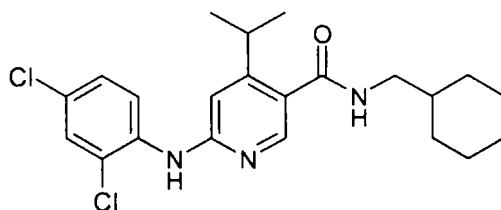
6-(3-Bromofenilamino)-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida

Una mezcla de 6-cloro-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 4) (60 mg) y 3-bromoanilina (Aldrich) (0,5 ml) se irradió en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La mezcla se disolvió en diclorometano y se pasó por una columna SepPak de 10 g para separar el exceso de 3-bromoanilina. La elución con diclorometano:éter 9:1 separó el producto bruto que se purificó otra vez por MDAP para dar el compuesto del título (13,6 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 0,85-1,0 (2H, m), 1,1-1,25 (3H, m), 1,17 (6H, d), 1,52 (1H, m), 1,6-1,8 (5H, m), 3,06 (2H, t), 3,42 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,06 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,52 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,33 (1H, t), 9,40 (1H, s).

LC/EM $t = 3,95$ min, $[MH^+]$ 430, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O$.

Ejemplo 5

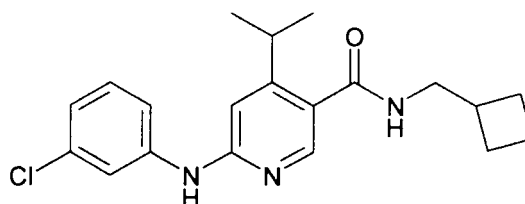
N-Ciclohexilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida

Una mezcla de 6-cloro-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 4) (50 mg), 2,4-dicloroanilina (33 mg), t-butoxido sódico (23 mg), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (1,6 mg), 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo (1,3 mg) y dimetoxietano (1 ml) se agitó a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió acetato de etilo (5 ml). La mezcla se lavó con agua (3 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (12 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 0,8-1,0 (2H, m), 1,1-1,3 (3H, m), 1,17 (6H, d), 1,50 (1H, m), 1,6-1,8 (5H, m), 3,05 (2H, t), 3,38 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,65 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,37 (1H, t), 8,93 (1H, s an.),

LC/EM $t = 3,8$ min, $[MH^+]$ 420, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{27}^{35}Cl_2N_3O$.

Ejemplo 6

6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida

Una mezcla de 6-cloro-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 6) (80 mg) y 3-cloroanilina (0,5 ml) se irradió en condiciones de microondas a 180°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con diclorometano (2 ml) y se cromatografió en gel de sílice. El exceso de anilina se separó por elución con diclorometano y después la elución con diclorometano:éter (5:1) dio el compuesto del título (38 mg).

ES 2 294 313 T3

RMN (DMSO- d_6) δ 1,16 (6H, m), 1,74 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,52 (1H, m exceso), 3,23 (2H, t), 3,40 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,46 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,33 (1H, t), 9,41 (1H, s)

5 LC/EM $t = 3,65$ min, $[MH^+]$ 358 de acuerdo con la fórmula molecular $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O$.

10

TABLA 1

Método preparativo A: como para el Ejemplo 2, con la temperatura y tiempo de reacción, y cualquier otra variación incluida en la Tabla.

15 Método preparativo B: como para el Ejemplo 3, con la temperatura y tiempo de reacción, y cualquier otra variación incluida en la Tabla.

Método preparativo C: como para el Ejemplo 6, con la temperatura y tiempo de reacción, y cualquier otra variación incluida en la Tabla.

20

Método de purificación E: se purifica por técnicas de autopurificación de masa dirigida.

25

Método de purificación F: el producto bruto se diluyó con diclorometano (2 ml) y la solución se aplicó a una columna Sep-Pack de gel de sílice. Ésta se eluyó primero con diclorometano, seguido de diclorometano/éter 5:1 para dar el producto puro.

30

35

40

45

50

55

60

Ej Nº	Nombre químico	Estructura	1. Método de preparación A, B, o C 2. Temperatura de reacción (°C), 3. Tiempo	Método de purificación E o F	1. Tiempo de retención (min), 2. $[MH^+]$ 3. Fórmula molecular
7	6-(3-Clorofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		A 200° 1 h	E	3,1 388 $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O_2$
8	6-(3-Bromofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		A 200° 30 min	E	3,1 432 $C_{21}H_{26}^{79}BrN_3O_2$
9	N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-(3-metoxifenilamino)-nicotinamida		B 150° 30 min	E	3,4 382 $C_{23}H_{31}N_3O_2$
10	N-Ciclohexilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-isopropil-nicotinamida		B 150° 30 min	E	3,6 370 $C_{22}H_{28}FN_3O$

65

ES 2 294 313 T3

Ej Nº	Nombre químico	Estructura	1. Método de preparación A, B, o C 2. Temperatura de reacción (°C), 3. Tiempo	Método de purificación E o F	1. Tiempo de retención (min), 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
11	1-[6-(3-Clorofenil-amino)-4-isopropilpiridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona		A 180° 30 min	E	3,1 360 C ₁₉ H ₂₂ ³⁵ ClN ₃ O ₂
12	6-(3-Bromofenil-amino)-N-ciclohexilmetil-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,95 430 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrN ₃ O
13	N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-m-tolilamino-nicotinamida		A 180° (1 h)	E	3,68 366 C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O
14	N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometilfenil-amino)nicotinamida		A 180° 1 h	E	3,7 420 C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O
15	N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,8 436 C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂
16	6-(2,3-Diclorofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		B 150° 30 min	E	3,34 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
17	6-(2,4-Diclorofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		B 150° 30 min	E	3,39 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
18	6-(3,4-Diclorofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		B 150° 30 min	E	3,51 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
19	4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-trifluorometilfenilamino)-nicotinamida		A 180° 1 h	E	3,2 422 C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂

ES 2 294 313 T3

Ej Nº	Nombre químico	Estructura	1. Método de preparación A, B, o C 2. Temperatura de reacción (°C), 3. Tiempo	Método de purificación E o F	1. Tiempo de retención (min), 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
20	4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-trifluorometoxifenilamino)-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,3 438 C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃
21	6-[(3-Clorofenil)-amino]-N-(ciclopentilmetil)-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,76 372 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ ClO
22	N-Ciclopentilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,69 356 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ FO
23	N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometil-fenilamino)-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,82 406 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ F ₃ O
24	N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-m-tolilamino-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,52 352 C ₂₂ H ₂₉ ON ₃
25	N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxifenil-amino)nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,86 422 C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ F ₃
26	6-(3-Bromofenil-amino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,86 422 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ OBr
27	N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-(3-metoxifenilamino)-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,81 418 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂
28	6-(3-Cianofenil-amino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,55 363 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O

ES 2 294 313 T3

Ej Nº	Nombre químico	Estructura	1. Método de preparación A, B, o C 2. Temperatura de reacción (°C), 3. Tiempo	Método de purificación E o F	1. Tiempo de retención (min), 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
29	6-(2-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,6 391 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ ClFO
30	6-(2-Cloro-4-ciano-fenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,76 398 C ₂₂ H ₂₅ N ₄ ClO
31	N-Ciclopentilmetil-6-(2,4-diclorofenil-amino)-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,70 407 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ Cl ₂ O
32	N-Ciclopentilmetil-6-(3,4-diclorofenil-amino)-4-isopropil-nicotinamida		A 180° 30 min	E	3,80 407 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ Cl ₂ O
33	6-(3-Bromofenil-amino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropil-nicotinamida		C 180° 30 min	F	3,70 402 C ₂₀ H ₂₄ ⁷⁹ BrN ₃ O
34	N-Ciclobutilmetil-6-(3-fluorofenil-amino)-4-isopropil-nicotinamida		C 180°C 30 min	F	3,49 342 C ₂₀ H ₂₄ FN ₃ O
35	N-Ciclobutilmetil-6-(3-trifluorometilfenil-amino)-4-isopropil-nicotinamida		C 180° 30 min	F	3,53 392 C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O
36	6-(3-Cianofenil-amino)-N-ciclobutil-metil-4-isopropil-nicotinamida		C 180° 30 min	F	3,41 349 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O
37	N-Ciclobutilmetil-4-isopropil-6-m-tolilamino-nicotinamida		C 180° 1h	F	3,39 338 C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O

ES 2 294 313 T3

Ej N°	Nombre químico	Estructura	1. Método de preparación A, B, o C 2. Temperatura de reacción (°C), 3. Tiempo	Método de purificación E o F	1. Tiempo de retención (min), 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
38	N-Ciclobutilmetil-4-isopropil-6-(3-metoxi-fenilamino)-nicotinamida		C 180° 1h	F	3,30 354 C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂

TABLA 2

Los Ejemplos 39 a 45 en la Tabla 2 se prepararon de una forma similar al Ejemplo 2 con la temperatura y tiempo de reacción dados en la tabla. Un asterisco en la cuarta columna significa que el método preparativo usado era el mismo que el usado en el Ejemplo 46, y el producto se purificó por el método dado en la 5ª columna.

Método de purificación E: Se purifica por técnicas de autopurificación de masa dirigida.

Método de purificación F: El producto bruto se diluyó con diclorometano (2 ml) y la solución se aplicó a una columna Sep-Pak de gel de sílice. Ésta se eluyó primero con diclorometano, seguido de diclorometano/éter 5:1 para dar el producto puro.

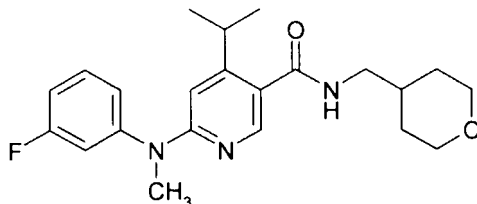
Ej N°	Nombre	Estructura	1. Temperatura de reacción 2. Tiempo,	Método de purificación E o F	1. Tiempo de retención (min), 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
39	6-(3-Fluorofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		200° 1 h	E	2,9 372 C ₂₁ H ₂₆ FN ₃ O ₂
40	1-[6-(3-Fluorofenil-amino)-4-isopropil-piridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona		180° 30 min	E	2,9 344 C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₂
41	4-Isopropil-6-(3-metoxifenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		180° 2 h	E	2,7 384 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃
42	4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-m-tolilaminonicotinamida		180° 1 h	E	2,93 368 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂

ES 2 294 313 T3

Ej N°	Nombre	Estructura	1. Temperatura de reacción 2. Tiempo,	Método de purificación E o F	1. Tiempo de retención (min), 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
43	6-(3-Cianofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		180° 30 min	E	2,8 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
44	6-[(3,4-Diclorofenil)-metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		180°C 2 h *	E	3,51 436 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
45	6-[(3-Bromofenil)-metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		180°C 2 h *	F	3,31 446 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrN ₃ O ₂

Ejemplo 46

6-[(3-Fluorofenil)metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (89 mg), 3-fluoro-N-metilanilina (75 mg) y ácido metanosulfónico (72 mg) en dioxano (1 ml) se calentó en microondas a 180°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución de bicarbonato sódico (20 ml) y agua (2 x 20 ml) y se evaporó hasta un aceite. La purificación por cromatografía en gel de sílice (diclorometano y después diclorometano/metanol 10:1) dio un sólido que se trituró con éter/isohexano 1:1 para dar el compuesto del título (63 mg).

RMN (DMSO-d₆) δ 1,05 (6H, d), 1,15 (2H, m), 1,60 (2H, d), 1,74 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,26 (2H, m), 3,34 (1H, m exceso), 3,42 (3H, s), 3,84 (2H, m), 6,64 (1H, s), 7,02 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,43 (1H, q), 8,11 (1H, s), 8,35 (1H, t).

LC/EM t = 2,97 min, Ion molecular observado [MH⁺] = 386 de acuerdo con la fórmula molecular C₂₂H₂₈FN₃O₂

ES 2 294 313 T3

TABLA 3

Todos los Ejemplos preparados en la Tabla 3 se prepararon por el mismo método dado para el Ejemplo 46, con las variaciones del tiempo de reacción y método de purificación dadas en la Tabla.

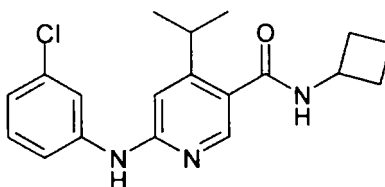
Método de purificación E: se purifica por técnicas de autopurificación de masa dirigida.

Método de purificación F: El producto bruto se diluyó con diclorometano (2 ml) y la solución se aplicó a una columna Sep-Pak de gel de sílice. Ésta se eluyó primero con diclorometano, seguido de diclorometano/metanol 10:1 para dar el producto puro.

Ej. N°	Nombre químico	Estructura del compuesto	Tiempo de reacción	Purificación E o F	1. Tiempo de retención (min). 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
47	4-Isopropil-6-(metilfenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		1 h	E, después cromatografía en gel de sílice, CH ₂ Cl ₂ :MeOH, 50:1, y después 25:1	2,67 368 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂
48	6-[(3-Clorofenil)-metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		2 h	E	3,22 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
49	6-[(4-Clorofenil)-metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		2 h	E	3,20 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂

Ejemplo 50

6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclobutil-4-isopropilnicotinamida



A una solución de ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-isopropilnicotínico (Descripción 13) (48 mg) en dimetilformamida (2,5 ml) se añadieron sucesivamente N-etilmorfolina (69 μ l), ciclobutilamina (17 μ l), hidrato de 1-hidroxibenzo-triazol (40 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg). La solución se agitó durante 3 horas y se dejó reposar toda la noche. Se separó la dimetilformamida a presión reducida y se añadió acetato de etilo (8 ml). La solución se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato sódico al 5% (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (2 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (40 mg).

RMN (DMSO-d₆) δ 1,16 (6H, d), 1,65 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,2 (2H, m), 3,40 (1H, m), 4,35 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,28 (1H, t), 7,46 (1H, d), 8,06 (1H, t), 8,13 (1H, s), 8,56 (1H, d), 9,42 (1H, s).

LC/EM t = 3,51 min, [MH⁺] 344, de acuerdo con la fórmula molecular C₁₉H₂₂³⁵ClN₃O.

Los compuestos de las Tablas 4, 5 y 6 se sintetizaron por el método usado para preparar el Ejemplo 50.

ES 2 294 313 T3

TABLA 4

Ej. N°	Nombre	Estructura	1. Tiempo de retención (min). 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
51	6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclopropilmetil-4-isopropilnicotinamida		3,47 344 $C_{19}H_{22}^{35}ClN_3O$
52	6-(3-Clorofenilamino)-N-(2-etilbutil)-4-isopropilnicotinamida		3,8 374 $C_{21}H_{28}^{35}ClN_3O$
53	6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexil-4-isopropilnicotinamida		3,7 372 $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O$
54	6-(3-Clorofenilamino)-N-(1-hidroxiciclohexilmetil)-4-isopropilnicotinamida		3,46 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
55	1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]-1-piperidin-1-ilmetanona		3,57 358 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O$

ES 2 294 313 T3

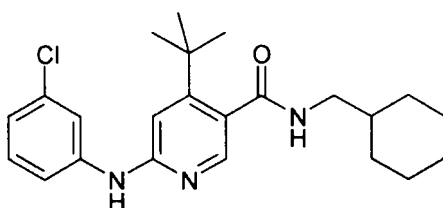
TABLA 5

Ej Nº	Nombre	Estructura	1. Tiempo de retención (min). 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
56	6-(3-Clorofenilamino)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-isopropilnicotinamida		3,6 360 $C_{20}H_{26}^{35}ClN_3O$
57	6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-(2-metoxietil)nicotinamida		3,0 348 $C_{18}H_{22}^{35}ClN_3O_2$
58	6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-il)nicotinamida		3,0 374 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
59	6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-[(R)-1-(tetrahydrofurano-2-il)metil]nicotinamida		3,30 374 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
60	N-((R)-1-{1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-piridin-3-il]metanoil}-pirrolidin-3-il)acetamida		2,77 401 $C_{21}H_{25}^{35}ClN_4O_2$
61	1-[6-(3-Clorofenil-amino)-4-isopropil-piridin-3-il]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metanona		3,1 437 $C_{20}H_{25}^{35}ClN_4O_3S$
62	6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1 ⁶ -tiofen-3-il)-4-isopropil-nicotinamida		3,0 408 $C_{19}H_{22}^{35}ClN_3O_3S$

TABLA 6

Ej. N°	Nombre	Estructura	1. Tiempo de retención (min). 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
63	6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-[(S)-1-(tetrahidrofurano-2-il)metil]nicotinamida		3,30 374 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
64	6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxohexahidro-1 ^β -tiopiran-4-il)-4-isopropilnicotinamida		2,9 422 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_3S$
65	1-[6-(3-Clorofenil-amino)-4-isopropil-piridin-3-il]-1-(4-metilpiperazin-1-il)metanona		2,18 373 $C_{20}H_{25}^{35}ClN_4O$
66	6-(3-Clorofenilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-4-isopropilnicotinamida		2,20 361 $C_{19}H_{25}^{35}ClN_4O$
67	N-((S)-1-{1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-piridin-3-il]metanoil}pirrolidin-3-il)acetamida		2,77 401 $C_{21}H_{25}^{35}ClN_4O_2$
68	N-(1-{1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-4-isopropil-piridin-3-il]metanoil}-piperidin-4-il)metanosulfonamida		2,9 451 $C_{21}H_{27}^{35}ClN_4O_3S$

Ejemplo 69

4-*terc*-Butil-6-(3-clorofenilamino)-N-ciclohexilmetilnicotinamida

ES 2 294 313 T3

Una solución de 4-*terc*-butil-6-cloro-N-ciclohexilmetilnicotinamida (Descripción 14) (41 mg), 3-cloroanilina (21 μ l) y ácido metanosulfónico (17 μ l) en dioxano (0,5 ml) se irradió en condiciones de microondas a 180° durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (35 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 0,85-1,0 (2H, m), 1,1-1,25 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,55 (1H, m), 1,6-1,8 (5H, m), 3,03 (2H, t), 6,87 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,46 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,03 (1H, t), 8,36 (1H, t), 9,39 (1H, s).

LC/EM t = 4,20 min, [MH⁺] de acuerdo con la fórmula molecular C₂₃H₃₀³⁵ClN₃O

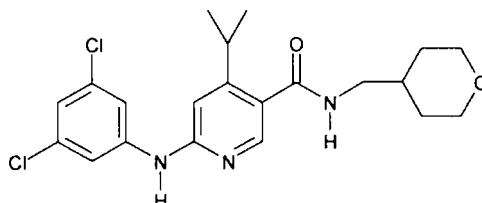
TABLA 7

Los compuestos preparados en la Tabla 7 se prepararon de una forma similar al Ejemplo 69, a partir de los productos intermedios de la Descripción 14 o Descripción 15, con el tiempo de reacción dado en la Tabla 7.

Ej. N°	Nombre	Estructura	Tiempo de reacción (minutos)	1. Tiempo de retención (min). 2. [MH ⁺] 3. Fórmula molecular
70	4- <i>terc</i> -Butil-6-(2,4-diclorofenilamino)-N-ciclohexilmetilnicotinamida		75	4,35 434 C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
71	4- <i>terc</i> -Butil-6-(3-clorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		30	3,40 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
72	4- <i>terc</i> -Butil-6-(3-fluorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		30	3,21 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
73	4- <i>terc</i> -Butil-6-(2-cloro-3-fluorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		30	3,40 420 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
74	4- <i>terc</i> -Butil-6-(2,4-diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		60	3,40 436 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂

Ejemplo 75

6-(3,5-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg), 3,5-dicloroanilina (ex-Aldrich, 109 mg), ácido metanosulfónico (44 μ l) en 1,4-dioxano (1 ml), se irradió en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción bruta se purificó por MDAP para dar la 6-(3,5-diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (50 mg)

ES 2 294 313 T3

RMN (CDCl₃) δ 1,21-1,29 (6H, m), 1,35-1,48 (2H, m), 1,35-1,49 (2H, m), 1,71 (2H, d), 1,86-1,99 (1H, m), 3,34-3,49 (4H, m), 3,50-3,61 (1H, m), 4,03 (2H, d), 6,10 (1H, s an.), 6,75 (1H, s an.), 7,08 (1H, s an.), 7,10-7,16 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 8,26 (1H, s).

TABLA 8

Método preparativo B: como para la preparación del Ejemplo 3.

Método preparativo G: como para la preparación del Ejemplo 75.

Método de purificación A: se purifica por trituración como para el Ejemplo 2.

Método de purificación E: se purifica por técnica autopreparativa de masa dirigida.

Método de purificación H: se purifica usando el sistema de Biotage Horizon detallado al principio de la sección experimental.

Nombre químico	Estructura	Método	Método de purificación	TR (min), (MH ⁺), De acuerdo con la fórmula molecular
76 6-(5-Cloro-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	3,13 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
77 6-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	3,13 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
78 6-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	3,62 472 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClF ₃ N ₃ O ₃
79 6-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	3,10 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
80 6-(3-Fluoro-5-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	3,20 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
81 6-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	3,40 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
82 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	3,41 468 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ Br ³⁵ ClN ₃ O ₂

	Nombre químico	Estructura	Método	Método de purificación	TR (min), (MH ⁺), De acuerdo con la fórmula molecular
5	83	6-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-nicotinamida	G	E	3,39 468 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O_2$
10					
15	84	4-Isopropil-6-(2-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida	G	E	3,09 436 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$
20	85	6-(3-cloro-4-metilfenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida	G	H	3,24 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
25	86	6-(4-Bromo-3-metil-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida	G	A	2,48 446 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O_2$
30	87	6-(2,5-Diclorofenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida	G NB El tiempo de irradiación fueron 60 min.	E	3,28 422 $C_{21}H_{25}^{35}Cl_2N_3O_2$
35	88	4-Isopropil-6-(2-metil-5-trifluorometil-fenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida	G	E	3,23 436 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$
40	89	6-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida	G	E	3,97 452 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O$
45	90	6-(4-Bromo-3-cloro-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida	G	H	3,48 466 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O_2$
50	91	6-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida	G	E	3,7 390 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O$

	Nombre químico	Estructura	Método	Método de purificación	TR (min), (MH ⁺), De acuerdo con la fórmula molecular
92	N-Ciclopentilmetil-6-(3-fluoro-4-trifluorometilfenilamino)-4-isopropilnicotinamida		G	H	3,8 424 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O
93	6-(4-Ciano-2-metilfenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida		B	H	3,43 377 C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O

TABLA 9

Todos los compuestos de la Tabla 9 se prepararon como para el Ejemplo 75 y se purificaron por la técnica dada en la Tabla.

Método de purificación E: se purifica por técnica autopreparativa de masa dirigida.

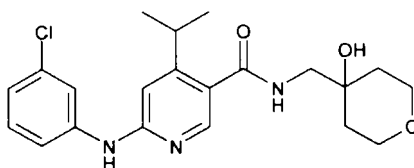
Método de purificación H: se purifica usando el sistema de Biotage Horizon detallado al principio de la sección experimental.

Ej. N°	Nombre	Estructura	Método de purificación	TR (min), (MH ⁺), De acuerdo con la fórmula molecular
94	6-(3-Cloro-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		E	3,05 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
95	6-(3-Fluoro-4-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		E	3,40 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
96	6-(4-Ciano-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		E	3,29 447 C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂
97	6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		E	2,92 397 C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₂

Ej. N°	Nombre	Estructura	Método de purificación	TR (min), (MH ⁺), De acuerdo con la fórmula molecular
98	6-(4-fluoro-3-metilfenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		H	2,83 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
99	6-(5-Cloro-2-metilfenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		E	3,02 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
100	6-(3-Fluoro-4-metilfenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		H	3,03 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
101	6-(3,4-Dimetilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		H	2,85 382 C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂
102	6-(3-Bromo-4-metilfenil-amino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		H	3,32 446 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrN ₃ O ₂

Ejemplo 103

6-(3-Clorofenilamino)-N-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-4-isopropilnicotinamida



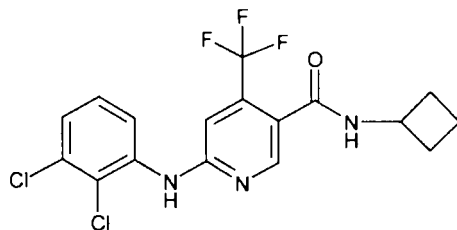
Éste se preparó por el mismo método usado para preparar el Ejemplo 50 a partir de la Descripción 16.

LC/EM t = 2,89 min, [MH⁺] 404 C₂₁H₂₆³⁵ClN₃O₃

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 104

6-(2,3-Diclorofenilamino)-N-(ciclobutil)-4-trifluorometilnicotinamida



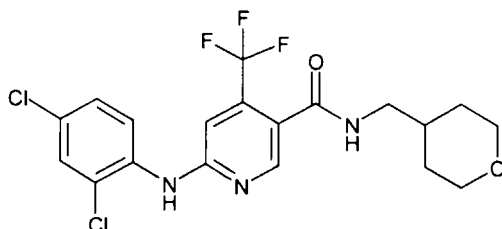
Se añadieron N-metilmorfolina (48 μ l, 0,43 mmol), ciclobutilamina (13 mg, 0,18 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (32 mg, 0,17 mmoles), a una solución de ácido 6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico (Descripción 18) (50 mg, 0,14 mmoles) 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 solución se lavó con una solución acuosa de 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 éter dietílico, se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (46 mg, rendimiento = 81%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,27 (s an., 1H); 8,66 (d an., 1H); 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).

EM m/z (EI+); TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA: 403 (M^+), 375, 332.

Ejemplo 105

6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-trifluoro-metilnicotinamida



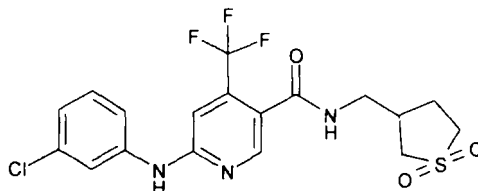
Se añadieron 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (33 mg, 0,24 mmoles), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (17 mg, 0,14 mmoles) y PS-carbodiimida (218 mg, 0,28 mmoles, carga 1,31 mmoles/g, ex Argonaut Technologies), a una solución de ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico (Descripción 20) (75 mg, 0,21 mmoles) en 3 ml de diclorometano. Después de agitación orbital a temperatura ambiente toda la noche, la resina se filtró y se lavó repetidamente con diclorometano; el filtrado se trató con una solución acuosa de NaHCO_3 al 5%. La capa orgánica se separó por un cartucho de Phase Separator, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a vacío. El residuo sólido se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (44 mg, rendimiento = 46%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,18 (s, 1H); 8,48 (t an., 1H); 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, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,60 (d an., 2H); 1,18 (m, 2H).

EM m/z (EI+); TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA: 447 (M^+), 412, 333, 314.

Ejemplo 106

6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-4-trifluorometilnicotinamida



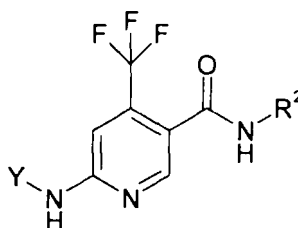
Se añadieron PS-carbodiimida (1,6 g, 2 mmoles, carga 1,31 mmoles/g, ex Argonaut Technologies) y 1-hidroxibenzotriazol (0,2 g, 1,5 mmoles) a una solución de ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotínico (Descripción 22) (0,35 g, 1 mmol) en diclorometano seco (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La resina se filtró y se lavó repetidamente con diclorometano, y después el disolvente se separó a presión reducida. El residuo sólido se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (3,5 ml) y se añadieron PS-diisopropiletilamina (300 mg, 1,16 mmoles, carga 3,88 mmoles/g, ex Argonaut Technologies), (1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il) metilamina (0,185 g, 1 mmol) y hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio (72 μ l, 0,35 mmoles). La mezcla se calentó en un tubo sellado con irradiación de microondas durante 40 min a 140°C (potencia = 25-30 W), después la resina se filtró y se lavó con THF (15 ml) y diclorometano (15 ml), y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa de K_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente inicial: DCM, eluyente final: DCM / MeOH 98:2) dio el compuesto del título (210 mg, rendimiento = 47%).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,41 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,37 (d an., 1H); 7,36 (t an., 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,98 (d an., 1H); 3,60-3,39 (m, 2H); 3,24-3,12 (m, 2H); 3,02 (ddd, 1H); 2,90-2,70 (m, 2H); 2,38-2,26 (m, 1H); 2,09-1,87 (m, 1H).

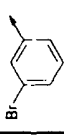
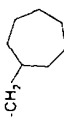
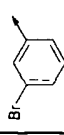
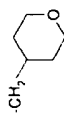
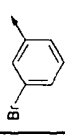

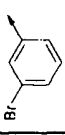
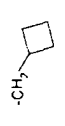
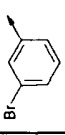
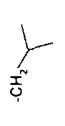
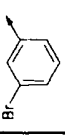
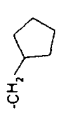
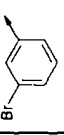
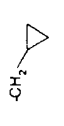
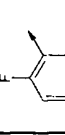
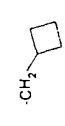
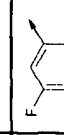
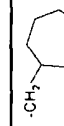
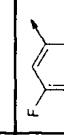
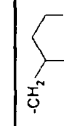
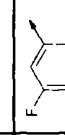

EM m/z (EI+); TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA: 447 (M^+); 299; 236.

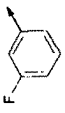
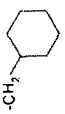
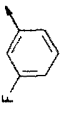
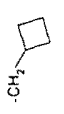
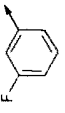
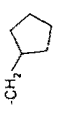
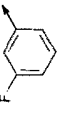
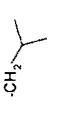
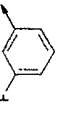
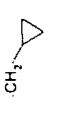
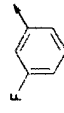
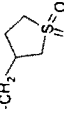
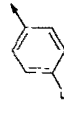
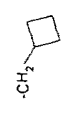
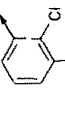
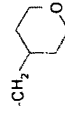
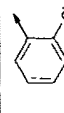
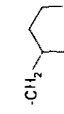
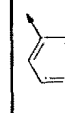

TABLA 10

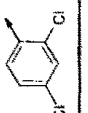
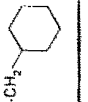
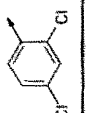
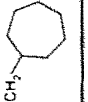
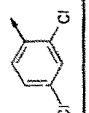

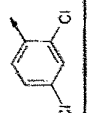
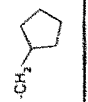
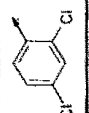
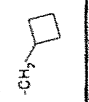
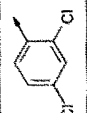
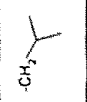
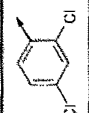

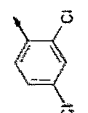
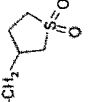
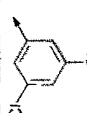
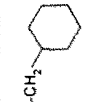
Los compuestos de los Ejemplos 107 a 172 descritos en la Tabla 10, se prepararon como se describe en el Ejemplo 104 (Método A), Ejemplo 105 (Método B) y Ejemplo 106 (Método C). El método usado se indica en la tercera columna.

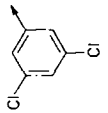
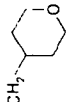
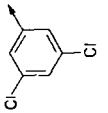

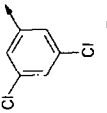

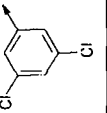

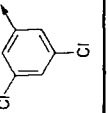

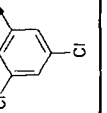

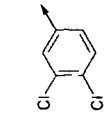

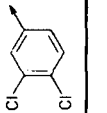



Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
107	N-Ciclohexilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 378 (MH+).
108	N-Ciclopentilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 364 (MH+).
109	N-Ciclobutilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 350 (MH+).
110	N-Ciclobutil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,87 (s, 1H); 8,66 (d an., 1H); 8,40 (s, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,02 (dd, 1H); 4,31 (m, 1H); 2,22 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 1,67 (m, 2H). ESI Pos: AQA; Pulverización 3 kV; Fuente a 20 V; Sonda 250 °C: 370 (MH+).
111	N-Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 414 (MH+).
112	N-Ciclobutilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 383 (MH+).
113	N-Isobutil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 372 (MH+).
114	N-Ciclopentilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 398 (MH+).
115	N-Ciclopropilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 370 (MH+).
116	N-Ciclohexilmetil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250 °C: 456 (MH+).

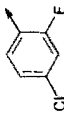
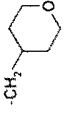
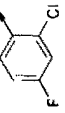
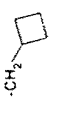
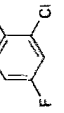
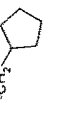
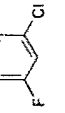
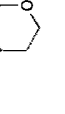
Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
117	N-Cicloheptilmetil-6-(3-bromofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 470 (MH+).
118	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-bromo-fenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 458 (MH+).
119	N-Ciclobutil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 414 (MH+).
120	N-Ciclobutilmetil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 427 (MH+).
121	N-Isobutil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 415 (MH+).
122	N-Ciclopentilmetil-6-(3-bromofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 442 (MH+).
123	N-Ciclopropilmetil-6-(3-bromofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 414 (MH+).
124	N-Ciclobutilmetil-6-(2-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 368 (MH+).
125	N-Cicloheptilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 410 (MH+).
126	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-fluoro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 398 (MH+).
127	N-Ciclobutil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 354 (MH+).

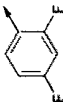

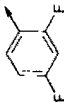

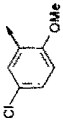
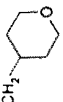
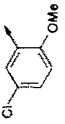

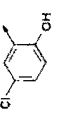
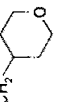
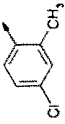

Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
128	N-Ciclohexilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 396 (MH+).
129	N-Ciclobutilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 367 (MH+).
130	N-Ciclopentilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 382 (MH+).
131	N-Isobutil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 356 (MH+).
132	N-Ciclopropilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 354 (MH+).
133	N-(1,1-Dioxotetrahidrofen-3-ilmetil)-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	C			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 432 (MH+).
134	N-Ciclobutilmetil-6-(4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 368 (MH+).
135	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 448 (MH+).
136	N-Ciclohexilmetil-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 446 (MH+).
137	N-Cicloheptilmetil-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 460 (MH+).

Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
138	N-Ciclohexilmetil-6-(2,4-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 447 (MH+).
139	N-Cicloheptilmetil-6-(2,4-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 460 (MH+).
140	N-Ciclobutil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 404 (MH+).
141	N-Ciclopentilmetil-6-(2,4-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 432 (MH+).
142	N-Ciclobutilmetil-6-(2,4-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 418 (MH+).
143	N-Isobutil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 406 (MH+).
144	N-Ciclopropilmetil-6-(2,4-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 404 (MH+).
145	N-(1,1-Dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	C			¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8,38 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,41 (t an., 1H); 7,40 (d, 1H); 7,23 (dd, 1H); 7,04 (s, 1H); 3,60-3,39 (m, 2H); 3,24-3,12 (m, 2H); 3,01 (ddd, 1H); 2,90-2,72 (m, 2H); 2,38-2,26 (m, 1H); 2,09-1,87 (m, 1H). EI+: TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA: 481 (M ⁺); 446; 333; 270.
146	N-Ciclohexilmetil-6-(3,5-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQUA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 446 (MH+).

Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
147	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 448 (MH+).
148	N-Ciclobutil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 404 (MH+).
149	N-Ciclopentilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 432 (MH+).
150	N-Ciclobutilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 418 (MH+).
151	N-Isobutil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 406 (MH+).
152	N-Ciclopropilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 404 (MH+).
153	N-Isobutil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,98 (s an., 1H); 8,47 (t an., 1H); 8,41 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,55 (s, 2H); 7,17 (s, 1H); 3,05 (dd, 2H); 1,80 (m, 1H); 0,90 (d, 6H). ESI Pos: AQA; Pulverización 3 kV; Fuente a 20 V; Sonda 250°C: 406(MH+).
154	N-Ciclobutil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 404 (MH+).

57

Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
162	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-fluoro-4-cloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,44 (s, 1H); 8,50 (t an., 1H); 8,32 (s, 1H); 8,17 (dd, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,29 (d an., 1H); 3,84 (dd, 2H); 3,26 (dd, 2H); 3,11 (dd, 2H); 1,74 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,19 (m, 2H). EI+: TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 431 (M ⁺); 346; 333; 317.
163	N-Ciclobutilmetil-6-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,13 (s, 1H); 8,39 (t an., 1H); 8,19 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,24 (dt, 1H); 7,20 (s, 1H); 3,22 (dd, 2H); 2,55-2,42 (m, 1H); 2,04-1,63 (m, 6H). EI+: TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 401 (M ⁺); 366; 317; 298; 254.
164	N-Ciclopentilmetil-6-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,13 (s, 1H); 8,42 (t an., 1H); 8,20 (s, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,24 (dt, 1H); 7,20 (s, 1H); 3,13 (dd, 2H); 2,07 (m, 1H); 1,75-1,42 (m, 6H); 1,30-1,15 (m, 2H). EI+: TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 415 (M ⁺); 380; 346; 317; 298; 254.
165	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,14 (s, 1H); 8,45 (t an., 1H); 8,23 (s, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,24 (dt, 1H); 7,20 (s, 1H); 3,84 (dd, 2H); 3,25 (dd, 2H); 3,10 (dd, 2H); 1,73 (m, 1H); 1,59 (m, 2H); 1,18 (m, 2H). EI+: TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 431,1(M ⁺); 346; 333; 317.

Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
166	N-Ciclobutylmetil-6-(2,4-difluorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,28 (s, 1H); 8,39 (t an., 1H); 8,23 (s, 1H); 7,95 (m, 1H); 7,31 (ddd, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,08 (t an., 1H); 3,24 (dd, 2H); 2,55-2,42 (m, 1H); 2,04-1,63 (m, 6H). EI+; TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 385 (M ⁺); 366; 317; 301.
167	N-Ciclopentilmetil-6-(2,4-difluorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,29 (s, 1H); 8,45 (t an., 1H); 8,24 (s, 1H); 7,96 (dt, 1H); 7,32 (ddd, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,09 (t an., 1H); 3,13 (dd, 2H); 2,08 (m, 1H); 1,75-1,42 (m, 6H); 1,30-1,16 (m, 2H). EI+; TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 399 (M ⁺); 380; 330; 317; 301; 298.
168	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-metoxi-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 445 (MH ⁺).
169	N-Ciclobutylmetil-6-(2-metoxi-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 415 (MH ⁺).
170	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-hidroxí-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 430 (MH ⁺).
171	N-Ciclohexilmetil-6-(2-metil-4-clorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,89 (s an., 1H); 8,36 (t an., 1H); 8,21 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 7,12 (s, 1H); 3,04 (dd, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,76-1,39 (m, 6H); 1,29-1,05 (m, 3H); 0,99-0,83 (m, 2H). EI+; TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 425 (M ⁺); 410; 342; 329; 313.

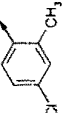
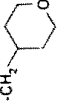
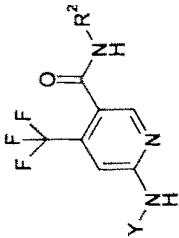

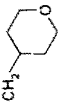

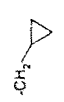
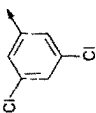
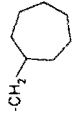
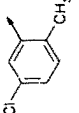
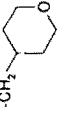
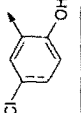
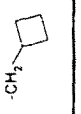
Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
172	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-metil-4-clorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz; DMSO-d ₆) δ: 8,91 (s an., 1H); 8,42 (t an., 1H); 8,23 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 7,12 (s, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 3,09 (dd, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,82-1,65 (m, 1H); 1,58 (d an., 2H); 1,18 (dc, 2H). EI+: TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 427 (M ⁺); 412; 313.

Tabla 11

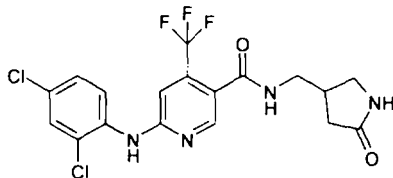
Los compuestos de los Ejemplos 173 a 177 descritos en la Tabla 11 se prepararon como se describe en el Ejemplo 104 (Método A), Ejemplo 105 (Método B) y Ejemplo 106 (Método C). El método usado se indica en la tercera columna.



Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
173	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-fenilamino-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 380 (MH ⁺).
174	N-Ciclopropilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 336 (MH ⁺).

Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (disolvente) ppm y/o EM
175	N-Cicloheptilmetil-6-(3,5-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 460 (MH+).
176	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-metil-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,89 (s an., 1H); 8,45 (t an., 1H); 8,30 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,07 (dd, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,10 (dd, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,83-1,68 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,27-1,10 (m, 2H). EI+: TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA: 427 (M ⁺); 412; 313.
177	N-Ciclobutilmetil-6-(2-hidroxi-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 400 (MH+).

Ejemplo 196

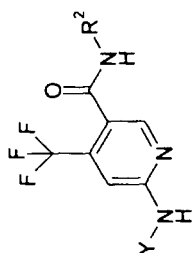
N-(5-Oxopirrolidin-3-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida

Se añadieron PS-carbodiimida (0,305 g, 0,4 mmoles, carga 1,31 mmoles/g, ex Argonaut Technologies) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,046 g, 0,34 mmoles) a una solución de ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-4-(trifluorometil) nicotínico (Descripción 20) (0,08 g, 0,22 mmoles) en diclorometano seco (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La resina se filtró y lavó repetidamente con diclorometano, y después el disolvente se separó a vacío. El residuo sólido se disolvió en N-metilpirrolidona anhidra (1 ml) y se añadió 4-aminometilpirrolidin-2-ona (23 mg, 0,20 mmol). La solución se calentó en un tubo sellado con irradiación de microondas durante 30 min a 140°C (potencia = 50 W). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10%, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. La purificación cromatográfica por HPLC preparativa en una columna C₁₈ Symmetry, por elución con gradiente con un sistema de disolvente de agua / TFA 99,9:0,1 respectivamente (A) y CH₃CN / 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) dieron el compuesto del título en forma de sus sal de trifluoroacetato que se suspendió en diclorometano y se trató con NaOH 0,5 N. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg, rendimiento = 47%).

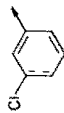
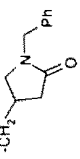
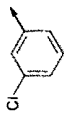
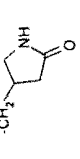
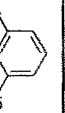
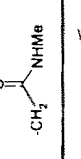
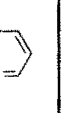
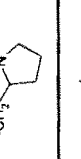
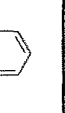
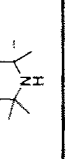
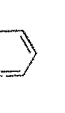
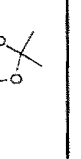
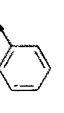
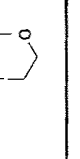
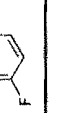
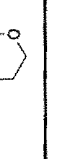
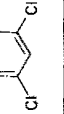
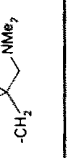
ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5 kV; Cono separador 30 V; Sonda 250°C: 447 (MH⁺),

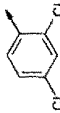
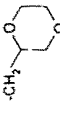
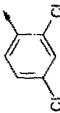
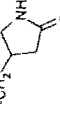
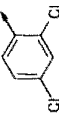
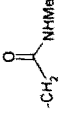
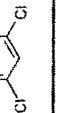

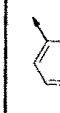
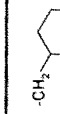
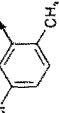
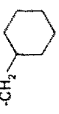


TABLA 12

Los compuestos de los Ejemplos 178 a 201 descritos en la Tabla 12 se prepararon como se describe en el Ejemplo 104 (Método A), Ejemplo 105 (Método B) y Ejemplo 196 (Método D). El método usado se indica en la tercera columna.



Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
178	N-Cicloheptilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 392 (MH+).
179	N-Ciclobutil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 336 (MH+).
180	N-Isobutil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 338 (MH+).
181	N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 429 (MH+).
182	N-(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 402 (MH+).
183	N-(2-Metoxi-2-metilpropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 402 (MH+).
184	N-([1,4]dioxan-2-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 416 (MH+).
185	N-(Piperidin-2-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 427 (MH+).

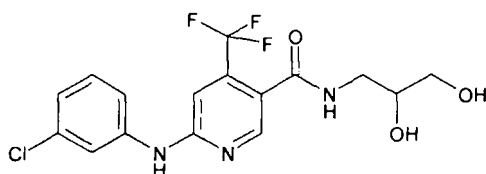
Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
186	N-(1-Bencil-5-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 503 (MH+).
187	N-(5-Oxopirrolidin-3-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 413 (MH+).
188	N-Metilcarbamoilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 387 (MH+).
189	N-(1-Etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 427 (MH+).
190	N-(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 455 (MH+).
191	N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 430 (MH+).
192	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 398 (MH+).
193	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 398 (MH+).
194	N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 463 (MH+).

Ej. N°	Nombre químico	Método	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
195	N-([1,4]dioxan-2-ilmetil)-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 450 (MH+).
196 véase antes desc. Compl.	N-(5-Oxopirrolidin-3-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 447 (MH+).
197	N-Metilcarbamoilmetil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida	D			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 421 (MH+).
198	N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 464 (MH+).
199	N-Cicloheptilmetil-6-(3,4-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	B			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 460 (MH+).
200	N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-4-trifluorometil-nicotinamida	A			El+; TSQ 700; fuente a 180°C; 70 V; 200 uA; 415 (M ⁺).
201	N-Ciclohexilmetil-6-(2-metil-5-clorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida	A			ESI Pos: AQA; Pulverización 3,5kV; Cono separador 30V; Sonda 250°C: 431 (MH+).

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 202

N-(2,3-Dihidroxipropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida



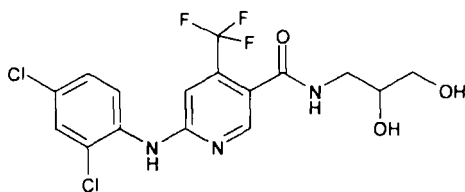
Se disolvió *N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida (Ejemplo 191) (30 mg, 0,07 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente en presencia de Et₂O/HCl (3 ml). La evaporación del disolvente a vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, rendimiento = 99%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,90 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,41 (t an., 1H); 8,02 (dd, 1H); 7,50 (ddd, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,03 (ddd, 1H); 3,65-3,30 (m, 7H); 3,14 (ddd, 1H).

EM m/z (ESI+): AQA; Pulverización 3,5 kV; Cono separador 30 V; Sonda 250°C: 390 (MH+).

Ejemplo 203

N-(2,3-Dihidroxipropil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida



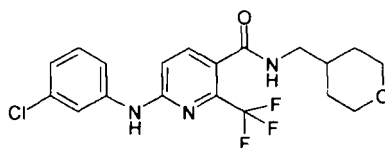
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 202, partiendo de *N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenil-amino)-4-trifluorometilnicotinamida (Ejemplo 199) (40 mg, 0,09 mmoles), y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (35 mg, rendimiento = 96%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,66 (s an., 1H); 7,35 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 7,11 (t an., 1H); 7,05 (s, 1H); 3,89 (s an., 1H); 3,77 (s an., 1H); 3,59-3,47 (m, 3H); 3,42 (ddd, 1H).

EM m/z (ESI+): AQA; Pulverización 3,5 kV; Cono separador 30 V; Sonda 250°C: 424 (MH+).

Ejemplo 204

6-(3-Clorofenilamino)-*N*-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2-trifluorometilnicotinamida



Se añadieron secuencialmente *N*-metilmorfolina (0,14 ml, 1,27 mmoles, 2,5 eq), 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,76 mmoles, 1,5 eq), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (120 mg, 0,61 mmoles, 1,2 eq) y tetrahidropiran-4-ilmetilamina (77 mg, 0,66 mmoles, 1,3 eq) a una solución de hidrocloreto del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-trifluorometilnicotínico (180 mg, 0,51 mmoles, 1,0 eq) en DCM anhidro (12 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de evaporar el disolvente a vacío, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml x 2 veces) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para dar un residuo negro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente del eluyente: de hexano/acetato de etilo 1:9 a acetato de etilo puro). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón (130 mg, rendimiento = 61%).

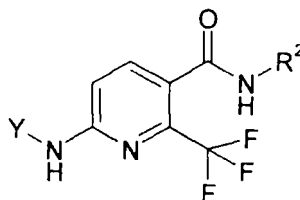
EI; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 413 (M+); 315; 299.

ES 2 294 313 T3

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,80 (s, 1H); 8,48 (t an., 1H); 8,02 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 3,89 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,09 (dd, 2H); 1,75 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,20 (m, 2H).

TABLA 13

Los compuestos de los Ejemplos 205 a 209 se prepararon como se describe en el Ejemplo 204, a partir de las materias primas adecuadas por productos intermedios similares, preparados de forma similar a los productos intermedios descritos en las Descripciones 25 a 29.

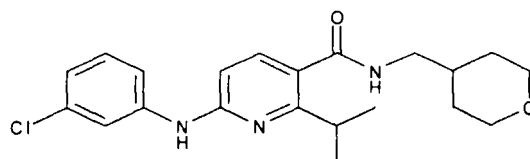


Ej. N°	Nombre químico	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
205	6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-2-trifluorometilnicotinamida			<p>EI; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 411(M+), 315, 299.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,80 (s, 1H); 8,38 (t an., 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 3,05 (dd, 2H); 1,77-1,57 (m, 5H); 1,57-1,41 (m, 1H); 1,30-1,10 (m, 3H); 1,02-0,83 (m, 2H).</p>
206	6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-2-trifluorometilnicotinamida			<p>EI; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 383 (M+), 315; 299.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,80 (s, 1H); 8,40 (t an., 1H); 8,00 (dd, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 3,21 (dd, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,00 (m, 2H); 1,95-1,68 (m, 4H).</p>
207	6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-trifluorometilnicotinamida			<p>EI; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 397 (M+), 315; 299.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,80 (s, 1H); 8,42 (t an., 1H); 8,02 (dd, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 3,14 (dd, 2H); 2,08 (m, 1H); 1,76-1,43 (m, 6H); 1,32-1,16 (m, 2H).</p>

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 208

6-(3-Clorofenilamino)-2-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida



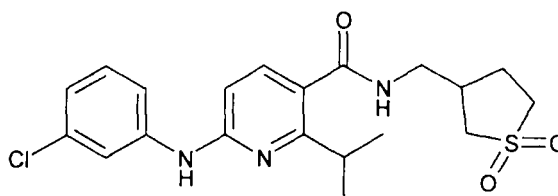
Se añadieron secuencialmente N-metilmorfolina (0,14 ml, 1,27 mmoles, 2,5 eq), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,74 mmoles, 1,5 eq), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (115 mg, 0,6 mmoles, 1,2 eq) a una solución de hidrocloreuro del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-isopropilnicotínico (Descripción 35) (0,16 g, 0,49 mmoles, 1,0 eq) en DCM anhidro (5 ml). Después de agitar 1 h a temperatura ambiente, se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (77 mg, 0,66 mmoles, 1,3 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y con salmuera: la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar un sólido que se trituró con hexano/éter dietílico 9:1 y se filtró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (170 mg, rendimiento = 89%).

EI; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 387(M+), 289, 273, 243.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,39 (s, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,21 (t an., 1H); 7,50 (d, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 6,91 (dd, 1H); 6,65 (d, 1H); 3,86 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 3,10 (dd, 2H); 1,76 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,22 (d, 6H); 1,29-1,12 (m, 2H).

Ejemplo 209

6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-2-isopropilnicotinamida



Una mezcla de hidrocloreuro del ácido 6-(3-clorofenilamino)-2-isopropilnicotínico (Descripción 35) (166 mg, 0,5 mmoles, 1,0 eq), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,74 mmoles, 1,5 eq), PS-diciclohexilcarbodiimida (760 mg, 1,0 mmoles, 2,0 eq, carga = 1,31 mmoles/g) y PS-diisopropiletilamina (154 mg, 0,6 mmoles, 1,2 eq, carga = 3,88 mmoles/g), se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Las resinas se filtraron, se lavaron con DCM y tetrahidrofurano (30 ml) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 2,5 ml de THF anhidro y después se añadieron C-(1,1-dioxo-tetrahidro-1⁶-tiofen-3-ilmetilamina (108 mg, 0,72 mmoles, 1,44 eq) y hexafluorofosfato de 1-butyl-3-metilimidazolio (53 μl). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 140°C durante 20 min, se separó el disolvente a vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y Na_2CO_3 (ac) al 5% (20 ml). Después la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se evaporó a vacío para dar un sólido que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH / NH_4OH 97:3:0,3). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (140 mg, rendimiento = 66%).

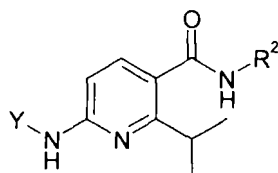
EI; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 421 (M+), 273.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,41 (s, 1H); 8,36 (t an., 1H); 8,28 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 6,91 (dd, 1H); 6,67 (d, 1H); 3,49-3,15 (m, 5H); 3,07 (m, 1H); 2,85 (dd, 1H); 2,63 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,09 (d, 6H).

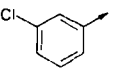
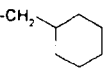
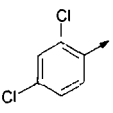

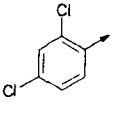
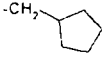
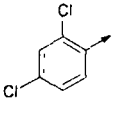
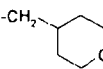
ES 2 294 313 T3

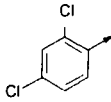
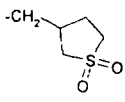
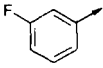

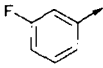

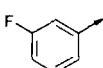
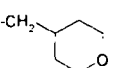
TABLA 14

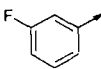
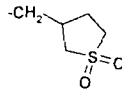
Todos los Ejemplos descritos en la Tabla 14 se prepararon como se ha descrito para los Ejemplos 208 y 209, a partir de las materias primas adecuadas por productos intermedios similares, preparados de una forma similar a los productos intermedios descritos en las Descripciones 30 a 35. En particular, los compuestos de los Ejemplos 210 a 214 y 216 a 218 se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 208, mientras que los compuestos de los Ejemplos 215 y 219 se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento experimental descrito para el Ejemplo 210.



Ej. N°	Nombre químico	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
210	6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-isopropilnicotinamida			EI; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 371(M+), 289, 273. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,38 (s, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,19 (t an., 1H); 7,48 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 6,91 (dd, 1H); 6,66 (d, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,13 (dd, 2H); 2,16-2,04 (m, 1H); 1,76-1,42 (m, 6H); 1,32-1,19 (m, 2H); 1,22 (d, 6H).

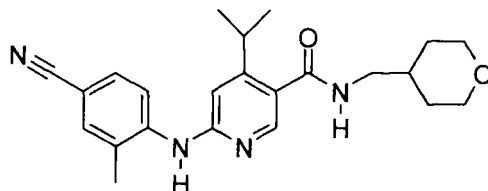
Ej. N°	Nombre químico	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
211	6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-2-isopropilnicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 385(M+), 289, 273.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,37 (s, 1H); 8,28 (dd, 1H); 8,14 (t an., 1H); 7,49 (d, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,27 (dd, 1H); 6,90 (dd, 1H); 6,65 (d, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,05 (dd, 2H); 1,76-1,56 (m, 4H); 1,57-1,43 (m, 1H); 1,22 (d, 6H); 1,22-1,10 (m, 4H); 0,94 (m, 2H).</p>
212	6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-N-ciclobutilmetil-2-isopropilnicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 391 (M+); 356; 322; 307.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,52 (s, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,15 (t an., 1H); 7,58 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,86 (d, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,23 (dd, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,06-1,63 (m, 6H); 1,13 (d, 6H).</p>
213	6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-isopropilnicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 405 (M+); 370; 307; 288.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,53 (s, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,19 (t an., 1H); 7,58 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,87 (d, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,13 (dd, 2H); 2,11 (m, 1H); 1,75-1,41 (m, 6H); 1,23 (m, 2H); 1,14 (d, 6H).</p>
214	6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-N-(tetrahidopiran-4-ilmetil)-2-isopropilnicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 421 (M+); 386; 307; 288; 271.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,53 (s, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,20 (t an., 1H); 7,58 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,87 (d, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,10 (dd, 2H); 1,75 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,28-1,07 (m, 2H); 1,13 (d, 6H).</p>

Ej. N°	Nombre químico	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
215	6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-2-isopropil-nicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 455 (M⁺), 420, 307.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,14 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 3,40-3,10 (m, 5H); 3,04 (m, 1H); 2,80 (dd, 1H); 2,63 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,09 (d, 6H).</p>
216	6-(3-Fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-2-isopropilnicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 341 (M⁺), 257.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,38 (s, 1H); 8,15 (t an., 1H); 8,00 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,34-7,21 (m, 2H); 6,67 (m, 1H); 6,65 (d, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,23 (dd, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,07-1,64 (m, 6H); 1,21 (d, 6H).</p>
217	6-(3-Fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-isopropilnicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 355 (M⁺), 273; 257; 227.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,38 (s, 1H); 8,19 (t an., 1H); 8,01 (ddd, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,34-7,22 (m, 2H); 6,67 (m, 1H); 6,66 (d, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,14 (dd, 2H); 2,11 (m, 1H); 1,76-1,43 (m, 6H); 1,25 (m, 2H); 1,22 (d, 6H).</p>
218	6-(3-Fluorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2-isopropil-nicotinamida			<p>El; TSQ 700; fuente a 180 C; 70 V; 200 uA: 371 (M⁺), 273; 257; 227.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,39 (s, 1H); 8,20 (t an., 1H); 8,00 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,34-7,20 (m, 2H); 6,67 (m, 1H); 6,66 (d, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,36-3,00 (m, 2H); 3,11 (dd, 2H); 1,76 (m, 1H); 1,61 (m, 2H); 1,33-1,04 (m, 2H); 1,21 (d, 6H).</p>

Ej. N°	Nombre químico	Y	R ²	¹ H RMN (Disolvente) ppm y/o EM
219	6-(3-Fluorofenilamino)-N-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilmetil)-2-isopropil-nicotinamida			ESI POS, pulverización 3,5 KV / fuente a: 30V / PROBE: 250 C: 406 (MH+). ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,44 (s, 1H); 8,36 (t an., 1H); 8,00 (ddd, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,35-7,22 (m, 2H); 6,68 (m, 1H); 6,67 (d, 1H); 3,35-3,14 (m, 5H); 3,07 (m, 1H); 2,85 (dd, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,22 (d, 6H).

Ejemplo 220

6-(4-Ciano-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



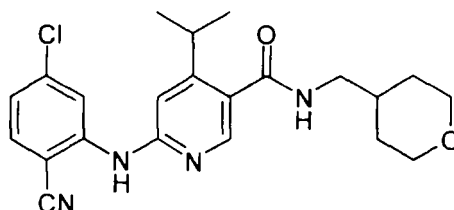
Una mezcla de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg), 4-amino-3-metilbenzonitrilo (2 eq), carbonato de cesio (168 mg), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (Pd₂(dba)₃) (3,4 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos) (2,3 mg) en 1,4-dioxano (1 ml) se irradió en condiciones de microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadieron cantidades adicionales de carbonato de cesio (168 mg), Pd₂(dba)₃ (3,4 mg) y Xantfos (2,3 mg) y la mezcla se sometió otra vez a condiciones de microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La capa de acetato de etilo se secó (sulfato sódico) y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó usando MDAP para dar el compuesto del título (20 mg).

RMN (MeOD) δ 1,25 (6H, d), 1,29-1,43 (2H, m), 1,70 (2H, d), 1,81-1,93 (1H, m), 2,33 (3H, s), 3,21-3,50 (5H, m), 3,98 (2H, dd), 7,01 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,55 (1H, an.), 8,02 (1H, d), 8,09 (1H, s)

LC/MS, t = 2,89 min, Ion molecular observado [MH⁺] = 393 de acuerdo con la fórmula molecular C₂₃H₂₈N₄O₂

Ejemplo 221

6-(5-Cloro-2-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg), 2-amino-4-clorobenzonitrilo (61 mg), carbonato de cesio (154 mg), tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (3,2 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos) (2,2 mg) y dioxano (1 ml), se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar y el material insoluble se filtró y lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por trituración con éter seguido de recristalización en metanol, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (53 mg).

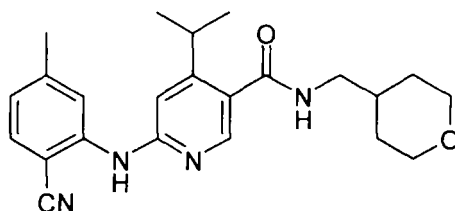
RMN (DMSO-d₆) δ 1,2-1,3 (2H, m), 1,21 (6H, d), 1,62 (2H, d), 1,77 (1H, m), 3,15 (2H, t), 3,29 (2H, t), 3,33 (1H, m), 3,86 (2H, d), 7,05 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,46 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,79 (1H, t), 9,00 (1H, s), 9,74 (1H, s).

LC/EM t = 2,3 min, [MH⁺] 413 de acuerdo con la fórmula molecular C₂₂H₂₅³⁵CIN₄O₂.

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 222

6-(2-Ciano-5-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida

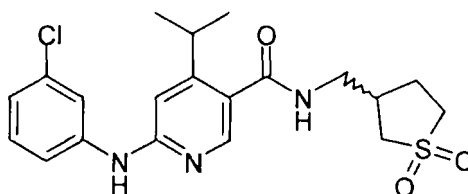


De una forma similar al Ejemplo 221, la 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg) y el 2-amino-4-metilbenzonitrilo (44,5 mg) dieron el compuesto del título (38 mg).

LC/EM t = 1,9 min, [MH⁺] 393 de acuerdo con la fórmula molecular C₂₃H₂₈N₄O₂.

Ejemplo 223

6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidro-1H-tiofen-3-ilmetil)-4-isopropilnicotinamida

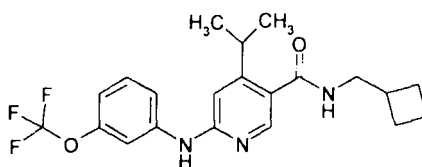


De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 50, el ácido 6-(3-clorofenilamino)-4-isopropilnicotínico (Descripción 13) (30 mg) y el hidrocloreto de la C-(1,1-dioxotetrahidro-1H-tiofen-3-il)metilamina (Argile *et al.*, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2156) (23 mg) dieron el compuesto del título (32 mg).

LC/EM t = 3,0 min, [MH⁺] 422 de acuerdo con C₂₀H₂₄³⁵ClN₃O₃S.

Ejemplo 224

N-Ciclobutilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxifenilamino)-nicotinamida



De una forma similar al Ejemplo 6, la 6-cloro-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 6) (80 mg) y la 3-trifluorometoxianilina (0,5 ml) dieron el compuesto del título (41 mg).

LC/MS, t = 3,73 min, Ion molecular observado [MH⁺] = 408 de acuerdo con la fórmula molecular C₂₁H₂₄F₃N₃O₂.

TABLA 15

Los Ejemplos 225 a 233 se prepararon por el método dado en la columna 4, y se purificaron por el procedimiento dado en la columna 5.

Método de preparación G: como para la preparación del Ejemplo 75

Método de preparación J: como para la preparación del Ejemplo 46

Método de purificación E: técnica autopreparativa de masa dirigida

Método de purificación H: Biotage Horizon

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Método de preparación	Método de purificación	1. Tiempo de retención (min). 2. [MH+] 3. Fórmula molecular
225	6-(2,3-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	2,82 min 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂
226	6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		G	E	3,60 min 490 C ₂₃ H ₂₅ F ₆ N ₃ O ₂
227	6-(2,4-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	2,70 min 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂
228	6-(3-Etiniifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G	E	2,88 min 378 C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂
229	6-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida		G	E	3,82 424 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Método de preparación	Método de purificación	1. Tiempo de retención (min). 2. [MH+] 3. Fórmula molecular
230	6-(3-ciano-4-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		J	H	2.90 393 C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂
231	6-(3-ciano-4-fluoro-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		J	Trituración con acetato de etilo del producto bruto	2.80 397 C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₂
232	6-(3-bromo-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		J	Trituración con éter del producto bruto	3.60 516 C ₂₂ H ₂₅ ⁷⁹ Br F ₃ N ₃ O ₃
233	6-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropil-nicotinamida		J	H	3.58 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O

Tabla 16

Los Ejemplos 234 a 279 en esta Tabla se prepararon por el método y tiempo de reacción dados en la columna 4, y se purificación por el procedimiento dado en la columna 5.

Método G: ejemplos preparados como el Ejemplo 75

Método K: Ejemplos preparados como el Ejemplo 221.
Método de purificación E: técnica autopreparativa dirigida a la masa
Método de purificación H: Biotage Horizon
Método de purificación L: la reacción se evaporó, se recogió en DCM/MeOH 1:1, se filtró, evaporó, y el residuo se trituró con MeOH.

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
234	6-(5-Bromo-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	3,0 446 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrN ₃ O ₂
235	6-(2-Bromo-5-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 1 hora	E	3,0 450 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ BrFN ₃ O ₂
236	6-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		G 30 min	E	3,2 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
237	6-(2-Cloro-5-trifluorometil- fenilamino)-4-isopropil-N- (tetrahidropiran-4-ilmetil)- nicotinamida		G 1 hora	E	3,4 456 $C_{22}H_{25}^{35}ClF_3N_3O_2$
238	6-(2-Bromo-5-trifluorometil- fenilamino)-4-isopropil-N- (tetrahidropiran-4-ilmetil)- nicotinamida		G 1 hora	E	3,4 500 $C_{22}H_{25}^{79}BrF_3N_3O_2$
239	6-(3-Bromo-4-cianofenilamino)- 4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4- ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	3,10 459 $C_{22}H_{25}^{81}BrN_4O_2$
240	6-(2-Bromo-4-trifluorometoxi- fenilamino)-4-isopropil-N- (tetrahidropiran-4-ilmetil)- nicotinamida		G 30 min	E	3,40 518 $C_{22}H_{25}^{81}BrF_3N_3O_3$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
241	6-(3-Cloro-2-metilfenilamino)-4- isopropil-N-(tetrahidropiran-4- ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	2,29 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
242	6-(3,5-Difluorofenilamino)-4- isopropil-N-(tetrahidropiran-4- ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	3,06 390 $C_{21}H_{25}F_2N_3O_2$
243	6-(2-Cloro-4-fluorofenilamino)-4- isopropil-N-(tetrahidropiran-4- ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	2,86 406 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O_2$
244	6-(4-Cloro-2-metilfenilamino)-4- isopropil-N-(tetrahidropiran-4- ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	2,90 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
245	6-(2-Fluoro-3-trifluorometil- fenilamino)-N-ciclopentilmetil-4- isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,72 424 $C_{22}H_{25}F_4N_3O$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
246	6-(2-Metil-4-clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		G 30 min	H	3,50 386 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O$
247	6-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		G 30 min	H	3,68 397 $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O$
248	6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		G 30 min	E	3,91 450 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O$
249	N-Ciclobutilmetil-6-(2,4-difluorofenilamino)-4-isopropil-nicotinamida		G 1 hora	F	3,24 360 $C_{20}H_{23}F_2N_3O$
250	N-Ciclobutilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-isopropil-nicotinamida		G 1 hora	F	3,75 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
251	N-Ciclobutilmetil-6-(3,4-dicloro- fenilamino)-4-isopropil- nicotinamida		G 1 hora	Producto bruto purificado por trituration con DCM/Éter 1:1	3,89 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
252	N-Ciclobutilmetil-6-(2,3-dicloro- fenilamino)-4-isopropil- nicotinamida		G 1 hora	H	3,68 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
253	6-(2-Cloro-4-fluorofenilamino)-N- ciclobutilmetil-4-isopropil- nicotinamida		G 1 hora	F	3,37 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$
254	6-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N- ciclobutilmetil-4-isopropil- nicotinamida		G 1 hora	H	3,63 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$
255	6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)- N-ciclobutilmetil-4-isopropil- nicotinamida		G 1 hora	H	3,81 436 $C_{20}H_{23}^{79}Br^{35}ClN_3O$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
256	6-(2-Bromo-4-clorofenilamino)- N-ciclobutilmetil-4-isopropil- nicotinamida		G 1 hora	H	3,75 436 $C_{20}H_{23}^{79}Br_{35}ClN_3O$
257	N-ciclobutilmetil-6-(2-fluoro-3- trifluorometilfenilamino)-4- isopropilnicotinamida		G 1 hora	H	3,64 410 $C_{21}H_{23}F_4N_3O$
258	6-(4-Cloro-2-metilfenilamino)-N- ciclobutilmetil-4-isopropil- nicotinamida		G 1 hora	H	3,35 372 $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O$
259	6-(2-Cloro-4-cianofenilamino)-N- ciclobutilmetil-4-isopropil- nicotinamida		K 3 horas	L	3,41 383 $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$
260	6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)- N-ciclobutilmetil-4-isopropil- nicotinamida		K 4 horas	L	3,32 367 $C_{21}H_{23}FN_4O$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
261	6-(4-Ciano-2-metilfenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida		K 4 horas	L	3,24 363 $C_{22}H_{26}N_4O$
262	6-(2-Cloro-4-trifluorometilfenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida		K 4 horas	E	3,86 426 $C_{21}H_{23}^{35}ClF_3N_3O$
263	N-Ciclobutilmetil-6-(3,5-dicloro-fenilamino)-4-isopropilnicotinamida		G 1 hora	H	4,01 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
264	N-Ciclobutilmetil-6-(2,5-dicloro-fenilamino)-4-isopropilnicotinamida		G 1 hora	H	3,78 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
265	N-Ciclobutilmetil-6-(3,5-difluoro-fenilamino)-4-isopropilnicotinamida		G 1 hora	H	3,57 360 $C_{20}H_{23}F_2N_3O$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
266	6-(5-Cloro-2-fluorofenilamino)-N-ciclobutimetil-4-isopropilnicotinamida		G 1 hora	H	3,62 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$
267	6-(2-Cloro-5-fluorofenilamino)-N-ciclobutimetil-4-isopropilnicotinamida		G 1 hora	H	3,56 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$
268	6-(3-Clorofenilamino)-N-isobutil-4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,28 346 $C_{19}H_{24}^{35}ClN_3O$
269	N-Isobutil-4-isopropil-6-(3-trifluorometilfenilamino)-nicotinamida		G 30 min	H	3,53 380 $C_{20}H_{24}F_3N_3O$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
270	6-(3,4-Diclorofenilamino)-N- isobutil-4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,72 380 $C_{19}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
271	6-(2-Fluoro-3-trifluorometil- fenilamino)-N-isobutil-4-isopropil- nicotinamida		G 30 min	H	3,37 398 $C_{20}H_{23}F_4N_3O$
272	6-(3-Bromo-2-metilfenilamino)-N- isobutil-4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,44 406 $C_{20}H_{26}^{81}BrN_3O$
273	6-(2,4-Diclorofenilamino)-N- isobutil-4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,70 380 $C_{19}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
274	6-(2-Cloro-5-fluorofenilamino)-N- isobutil-4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,60 364 $C_{19}H_{23}^{35}ClFN_3O$
275	6-(3,5-Difluorofenilamino)-N- isobutil-4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,56 348 $C_{19}H_{23}F_2N_3O$
276	6-(5-Cloro-2-fluorofenilamino)-N- isobutil-4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,60 364 $C_{19}H_{23}^{35}ClFN_3O$
277	6-(3-Bromofenilamino)-N-isobutil- 4-isopropilnicotinamida		G 30 min	H	3,63 392 $C_{19}H_{24}^{81}BrN_3O$

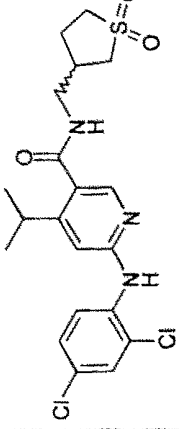
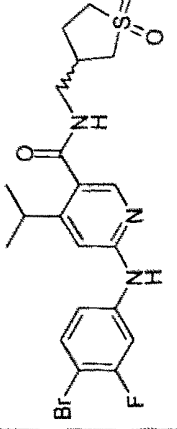
Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método/ Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
278	6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidro-1 ^o -tiofen-3-ilmetil)-4-isopropilnicotinamida		G 30 min a partir de la Descripción 38	E	3,2 456 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₃ S
279	6-(4-Bromo-3-fluorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidro-1 ^o -tiofen-3-ilmetil)-4-isopropilnicotinamida		G 30 min a partir de la Descripción 38	E	3,2 484 C ₂₀ H ₂₃ ⁷⁹ BrFN ₃ O ₃ S

Tabla 17

Los Ejemplos de esta Tabla se prepararon por el método y tiempo de reacción dados en la columna 4, y se purificaron por el procedimiento dado en la columna 5.

Método G: los Ejemplos se prepararon como para el Ejemplo 75

Método K los Ejemplos se prepararon como para el Ejemplo 221.

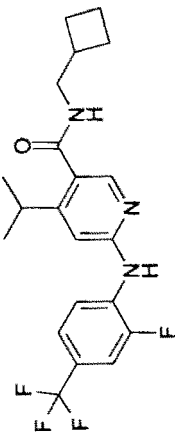
Método de purificación E: técnica autoperativa de masa dirigida

Método de purificación H: Biotage Horizon

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método / Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
280	6-(2-Cloro-5-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 1 hora	E	3,1 406 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O_2$
281	6-(2-Cloro-5-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	3,0 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
282	6-(2-Fluoro-5-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	2,8 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$
283	6-(5-Fluoro-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 1 hora	E	2,7 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método / Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
284	6-(3-Bromo-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	2,98 448 $C_{22}H_{28}^{81}BrN_3O_2$
285	4-Isopropil-6-(2-metil-4-trifluorometoxifenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		G 30 min	E	3,14 452 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_3$
286	6-(3-Fluoro-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	2,70 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$
287	6-(3-Bromo-5-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		G 30 min	E	3,59 501 $C_{22}H_{25}^{81}BrF_3N_3O_2$

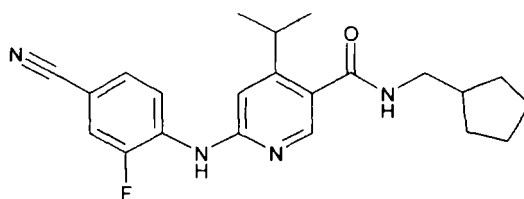
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Método / Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
288	6-(4-Cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	3,60 490 $C_{22}H_{26}N_4O_2$
289	6-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida		G 30 min	E	2,72 379 $C_{21}H_{25}^{35}ClF N_3O_2$
290	6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropil-nicotinamida		G 30 min	E	3,75 434 $C_{21}H_{25}^{79}BrF N_3O$
291	6-(2-Bromo-4-trifluorometoxifenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida		G 1hora	H	3,84 486 $C_{21}H_{23}^{79}BrF_3N_3O_2$

Ejemplo Nº	Nombre	Estructura	Método / Tiempo de reacción	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
292	N-Ciclobutylmetil-6-(2-fluoro-4- trifluorometilfenilamino)-4- isopropilnicotinamida		K 8 horas	E	3,71 410 $C_{21}H_{23}F_4N_3O$

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 293

6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida



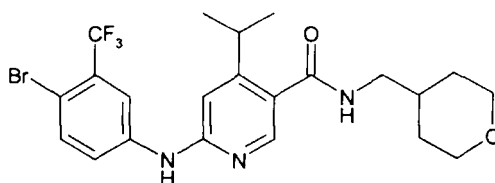
Preparado de una forma similar al Ejemplo 221 a partir de 6-cloro-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida (Descripción 10) y 4-ciano-2-fluoroanilina, para dar el compuesto del título (16 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,16 (6H, d), 1,23 (2H, m), 1,51-1,68 (6H, m), 2,11 (1H, m), 3,17 (2H, s), 4,11 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,72 (1H, t), 9,37 (1H, s).

LC/EM t = 3,4 min, $[MH^+]$ 381, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}FN_4O$.

Ejemplo 294

6-(4-Bromo-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)nicotinamida



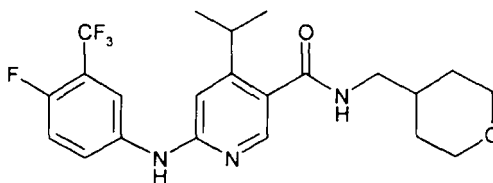
Una mezcla de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg), 4-bromo-3-trifluorometilanilina (ex Lancaster, 162 mg), ácido metanosulfónico (44 μ l) en 1,4-dioxano (1 ml) se irradió en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. Después de separar el 1,4-dioxano a presión reducida, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y salmuera (2 ml) y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó usando el sistema Biotage Horizon. La purificación dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (47 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,16-1,23 (8H, d, m), 1,60-1,63 (2H, d), 1,75 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,41 (1H, m), 3,85 (2H, d), 6,80 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,38-8,42 (2H, m), 9,70 (1H, s).

LC/EM t = 3,5 min, $[MH^+]$ 500, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}^{79}BrF_3N_3O_2$.

Ejemplo 295

6-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)nicotinamida



Preparado de una forma similar al Ejemplo 294 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) y 4-fluoro-3-trifluorometil-anilina (ex Lancaster, 120 mg). Purificado por trituración con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (121 mg).

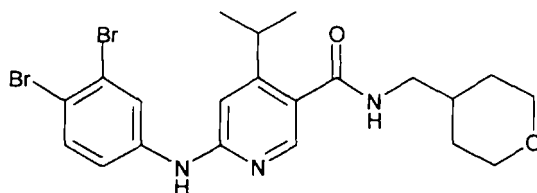
RMN (DMSO- d_6) δ 1,09-1,24 (8H, d, m), 1,60-1,63 (2H, d), 1,76 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,41 (1H, m), 3,85 (2H, d), 6,78 (1H, s), 7,42 (1H, t), 7,86 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,40 (1H, t), 9,60 (1H, s).

LC/EM t = 3,3 min, $[MH^+]$ 440, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}F_4N_3O_2$.

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 296

6-(3,4-Dibromofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida



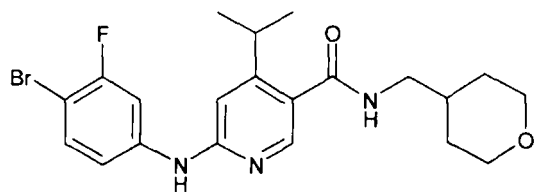
Preparado de una forma similar al Ejemplo 294 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) y 3,4-dibromoanilina (169 mg). Purificado usando el sistema Biotage Horizon para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (76 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,09-1,23 (8H, d, m), 1,60-1,63 (2H, d), 1,76 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,41 (1H, m), 3,85 (2H, d), 6,78 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,59 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,38 (2H, t), 9,52 (1H, s).

LC/EM t = 3,5 min, $[MH^+]$ 510, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{21}H_{25}^{79}Br_2N_3O_2$.

Ejemplo 297

6-(4-Bromo-3-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



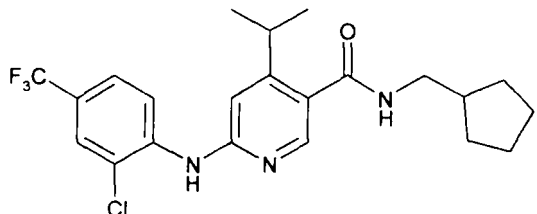
Preparado de una forma similar al Ejemplo 294 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) y 4-bromo-3-fluoroanilina (128 mg). Purificado por trituración con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,15-1,25 (8H, d, m), 1,60-1,63 (2H, d), 1,76 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,41 (1H, m), 3,85 (2H, d), 6,81 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,54 (1H, t), 8,04 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, t), 9,64 (1H, s).

LC/EM t = 3,3 min, $[MH^+]$ 450, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{21}H_{25}^{79}BrN_3O_2$.

Ejemplo 298

6-(2-Cloro-4-trifluorometilfenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida



Preparado de una forma similar al Ejemplo 294 a partir de 6-cloro-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida y 2-cloro-4-trifluorometilanilina, para dar el compuesto del título (30 mg).

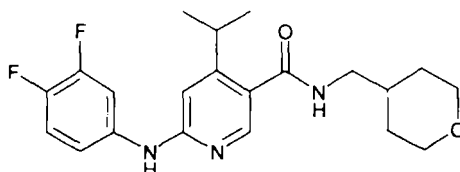
RMN (DMSO- d_6) δ 1,18 (8H, m), 1,50-1,68 (6H, m), 2,11 (1H, m), 3,16 (2H, s), 3,37 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,80 (1H, s).

LC/EM t = 4,0 min, $[MH^+]$ 440, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}^{35}ClF_3N_3O$.

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 299

6-(3,4-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida



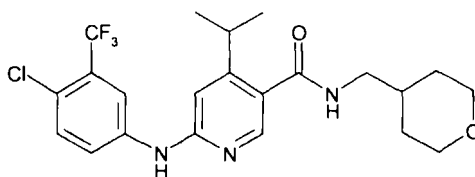
Una mezcla de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg), 3,4-difluoroanilina (ex Lancaster, 87 mg), ácido metanosulfónico (44 μ l) en 1,4-dioxano (1 ml) se irradió en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. El sólido se disolvió en metanol y después se evaporó a presión reducida. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y salmuera (2 ml) por lo cual quedó un sólido en la interfase. El sólido se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (43 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,16-1,25 (8H, d, m), 1,60-1,62 (2H, d), 1,75 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,41 (1H, m), 3,85 (2H, d), 6,85 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,37 (1H, q), 7,97 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,45 (1H, t), 9,80 (1H, s).

LC/EM t = 3,0 min, $[MH^+]$ 390, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{21}H_{25}F_2N_3O_2$.

Ejemplo 300

6-(4-Cloro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



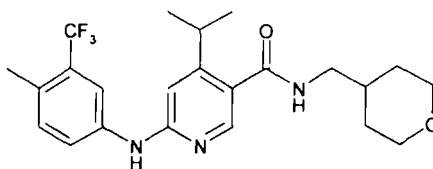
Preparado de una forma similar al Ejemplo 291 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg) y 4-cloro-3-trifluorometilfenilamino (ex Lancaster, 131 mg). Purificado por trituración con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (79 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,16-1,24 (8H, d, m), 1,60-1,63 (2H, d), 1,76 (1H, m), 3,11 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,41 (1H, m), 3,85 (2H, d), 6,80 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,41 (1H, t), 9,70 (1H, s).

LC/EM t = 3,5 min, $[MH^+]$ 456, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}^{35}ClF_3N_3O_2$.

Ejemplo 301

6-(4-Metil-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



Preparado de una forma similar al Ejemplo 291 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg) y 4-metil-3-trifluorometilfenilamino (ex Lancaster, 118 mg). Purificado por trituración con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105 mg).

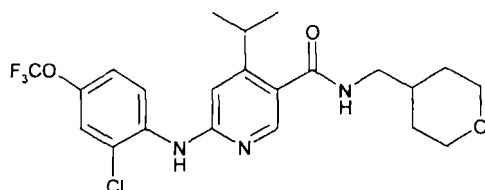
RMN (DMSO- d_6) δ 1,15-1,24 (8H, d, m), 1,60-1,63 (2H, d), 1,76 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,11 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,41 (1H, m), 3,85 (2H, d), 6,76 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,37 (1H, t), 9,45 (1H, s).

LC/EM t = 3,2 min, $[MH^+]$ 436, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$.

ES 2 294 313 T3

Ejemplo 302

6-(2-Cloro-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



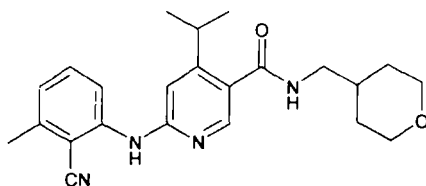
Preparado de una forma similar al Ejemplo 291 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg) y 2-cloro-4-trifluorometoxianilina (ex Acros, 142 mg). Purificado usando el sistema Biotage Horizon detallado al principio de la sección experimental y por trituración con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,16-1,23 (8H, d, m), 1,59-1,62 (2H, d), 1,75 (1H, m), 3,11 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,37 (1H, m), 3,84 (2H, d), 7,09 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,58 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,38 (1H, t), 8,66 (1H, s).

LC/EM t = 3,4 min, $[MH^+]$ 472, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}^{35}ClF_3N_3O_3$.

Ejemplo 303

6-(2-Ciano-3-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



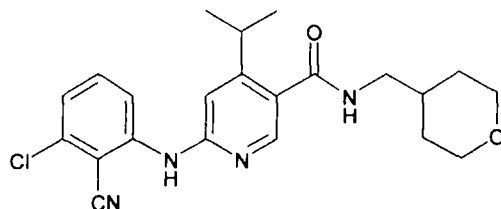
Preparado de una forma similar al Ejemplo 221 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg) y 2-ciano-3-metilfenilamina (ex Fluca, 44 mg) para dar el compuesto del título (60 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,16-1,23 (8H, d, m), 1,59-1,62 (2H, d), 1,75 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,11 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,37 (1H, m), 3,84 (2H, d), 6,96 (1H, s), 7,07 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,67 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,39 (1H, t), 9,13 (1H, s).

LC/EM t = 2,7 min, $[MH^+]$ 393, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{23}H_{28}N_4O_2$.

Ejemplo 304

6-(3-Cloro-2-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida



Preparado de una forma similar al Ejemplo 221 a partir de 6-cloro-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida (Descripción 8) (100 mg) y 3-cloro-2-cianoanilina (ex Lancaster, 51 mg), para dar el compuesto del título (64 mg).

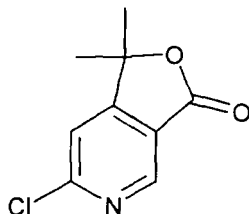
RMN (DMSO- d_6) δ 1,17-1,23 (8H, d, m), 1,59-1,62 (2H, d), 1,75 (1H, m), 3,11 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,37 (1H, m), 3,85 (2H, d), 7,03 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,87 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,42 (1H, t), 9,41 (1H, s).

LC/EM t = 2,8 min, $[MH^+]$ 413, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O_2$.

Ejemplo 305

6-(3-Clorofenilamino)-4-(1-hidroxitimetil)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida

1) 6-Cloro-1,1-dimetil-1H-furo[3,4-c]piridin-3-ona

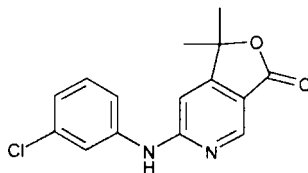


A una solución de 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina (ex Aldrich, 13,44 g) en tetrahidrofurano (90 ml) a -55°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota butil-litio en hexano 1,6 M (ex Aldrich, 80 ml). Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de ácido 6-cloronicotínico (ex Aldrich, 5 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y la solución se agitó a -71°C durante 2 horas. La solución se trató con acetona (23 ml) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (100 ml), y se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (4,42 g).

RMN (DMSO-d₆) δ 1,65 (6H, s), 8,11 (1H, s), 8,91 (1H, s).

LC/EM t = 2,0 min, [MH⁺] 198, de acuerdo con la fórmula molecular C₉H₈³⁵ClNO₂.

2) 6-(3-Clorofenilamino)-1,1-dimetil-1H-furo[3,4-c]piridin-3-ona

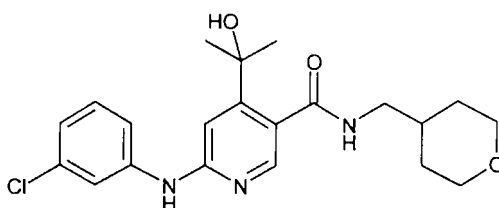


Una mezcla de 6-cloro-1,1-dimetil-1H-furo[3,4-c]piridin-3-ona (100 mg), 3-cloroanilina (ex Lancaster, 318 mg), ácido metanosulfónico (65 μ l) en 1,4-dioxano (1 ml), se irradió en condiciones de microondas a 180° durante 30 minutos. el sólido se disolvió en metanol, después se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (2 ml), y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó por trituración con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg).

RMN (DMSO-d₆) δ 1,61 (6H, s), 6,91 (1H, s), 7,04 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,93 (1H, t), 8,69 (1H, s), 9,96 (1H, s).

LC/EM t = 3,3 min, [MH⁺] 289, de acuerdo con la fórmula molecular C₁₅H₁₃³⁵ClN₂O₂.

3) 6-(3-Clorofenilamino)-4-(1-hidroxitimetil)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida



ES 2 294 313 T3

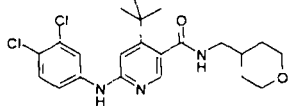
A una solución de 4-aminometiltetrahidropirano (ex Combi-Blocks, Inc, 60 mg) en diclorometano seco (2 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota trimetilaluminio en hexano 2,0 M (ex Aldrich, 280 μ l) y la solución se agitó durante 15 minutos. Después se añadió una solución de 6-(3-clorofenilamino)-1,1-dimetil-1H-furo[3,4-c]piridin-3-ona (70 mg) en diclorometano seco (2 ml) y la mezcla se agitó a 40°C toda la noche. Se añadió una porción adicional de 4-aminometiltetrahidropirano (80 mg) y trimetilaluminio en hexano 2,0 M (380 μ l) en diclorometano seco (3 ml), y la mezcla se agitó durante 48 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml) y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó usando el sistema de Biotage Horizon detallado al principio de la sección experimental, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg).

RMN (DMSO- d_6) δ 1,18-1,23 (2H, m), 1,47 (6H, s), 1,62-1,65 (2H, d), 1,80 (1H, m), 3,11 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,85 (2H, d), 6,06 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,28 (1H, t), 7,48 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,67 (1H, t), 9,53 (1H, s).

LC/EM t = 3,0 min, $[MH^+]$ 404, de acuerdo con la fórmula molecular $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O_3$.

Ejemplo 306

El siguiente compuesto se preparó como para el Ejemplo 75 a partir del producto intermedio de la Descripción 15.

Nombre	Estructura	Método	Método de purificación	TR (min), (MH+) De acuerdo con la fórmula molecular
4- <i>terc</i> -Butil-6-(3,4-diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida		G	E	3,6 436 $C_{22}H_{27}^{35}Cl_2N_3O_2$

Las formulaciones para uso farmacéutico que incorporan los compuestos de la presente invención, se pueden preparar en diferentes formas y con numerosos excipientes. A continuación se dan ejemplos de dichas formulaciones.

Ejemplo 307

Formulación para inhalar

Un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable (1 mg a 100 mg) se aeroliza de un inhalador con dosis medida para suministrar la cantidad deseada de fármaco por uso.

Ejemplo 308

Formulación de comprimido

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

ES 2 294 313 T3

Procedimiento para formular comprimidos

Los ingredientes 1, 2, 3 y 4 se mezclan en un mezclador adecuado. Se añade en porciones suficiente agua a la mezcla, con mezclado cuidadoso después de cada adición, hasta que la masa tiene una consistencia que permite su conversión en gránulos húmedos. La masa húmeda se convierte en gránulos pasándola por un granulador oscilatorio usando un tamiz de malla nº 8 (2,38 mm). Después los gránulos húmedos se secan en un horno a 60°C hasta que están secos. Los gránulos secos se lubrican con el ingrediente nº 5, y los gránulos lubricados se comprimen en una prensa para comprimidos adecuada.

Ejemplo 309

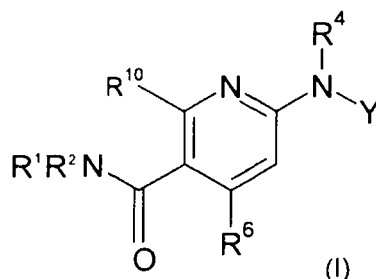
Formulación parenteral

Se prepara una composición farmacéutica para administración parenteral disolviendo una cantidad adecuada de un compuesto de fórmula (I) en polietilenglicol con calor. Después, esta solución se diluye con agua para inyecciones Ph Eur. (hasta 100 ml). Después la solución se hace estéril por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrómetros, y se sella en envases estériles.

Hay que entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de los grupos particulares y preferidos descritos en lo que antecede.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

Y es fenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, SO₂NR^{8a}R^{8b}, en el que R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquínilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno;

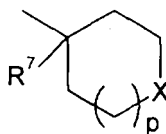
R² es (CH₂)_mR³ donde m es 0 ó 1;

o R¹ y R² junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterociclilo no aromático, de 4 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno, un grupo sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ o NHSO₂CH₃, en el que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes;

R³ es un grupo heterociclilo no aromático, de 4 a 8 miembros, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un alquénilo C₂₋₁₀, un cicloalquénilo C₃₋₈, un alquínilo C₂₋₁₀, o un cicloalquínilo C₃₋₈, cualquiera de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes preferiblemente seleccionados de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halógeno, un grupo sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ o NHSO₂CH₃, en el que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes, o R⁵;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, COCH₃ o SO₂Me;

R⁵ es



en donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH₂, O o S;

R⁶ es cloro o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R¹⁰ es hidrógeno, o R¹⁰ es cloro o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ o SO₂qR⁹;

R^{8a} es H o alquilo C₁₋₆;

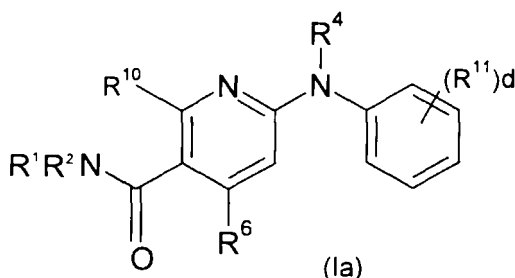
R^{8b} es H o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

q es 0, 1 ó 2;

o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (Ia):



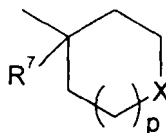
R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno;

R^2 es $(CH_2)_m R^3$ donde m es 0 ó 1;

o R¹ y R² junto con el N al que están unidos forman un anillo de heterocíclico no aromático seleccionado de aze-
tidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, azapina, oxapina, azaciclooctanilo,
azaoxociclooctanilo y azaticiclooctanilo, cualquiera de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con
1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, halógeno, sulfonilo, metilsulfonilo,
NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ y NHSO₂CH₃,

R³ es 2- 6 3-azetidino, oxetano, tioetano, tioetano-S-6-ido, tioetano-S,S-di6-ido, dioxalano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo-S,S-di6-ido, morfolino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, tiomorfolino, tiomorfolino-S,S-di6-ido, tetrahidropiridinilo, dioxano, tetrahidro-tiopirano-1,1-di6-ido, azapina, oxapina, azaciclooctano, azaoxaciclooctano, azatiaciclooctano, oxaciclooctano, tiaciclooctano, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un alqueno C₂₋₁₀, un cicloalqueno C₃₋₈, un alquino C₂₋₁₀, o un cicloalquino C₃₋₈; cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 6 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, hal6geno, sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CH₂fenilo, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ y NHSO₂CH₃; o R³ es R⁵;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, COCH₃, o SO₂Me:

R⁵ es

donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH_2 , O o S;

R⁶ es cloro o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R¹⁰ es hidrógeno, o R¹⁰ es cloro o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} o NR^{8a}SO₂R^{8b}, en los que R^{8a} y R^{8b} son como se han definido antes y R⁶ es hidrógeno;

$$R^7 \text{ es OH, alcoxi } C_{1-6}, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR^9, NHSO_2R^9 \text{ o } SO_qR^9;$$

R^{8a} es H o alquilo C₁₋₆;

R^{8b} es H o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, halógeno, grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, SO₂NR^{8a}R^{8b} o alquilino C₁₋₆;

q es 0, 1 ó 2;

d es 0,1, 2, ó 3;

o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es hidrógeno.

4. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆ o hidrógeno.

5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R⁶ es *t*-butilo, isopropilo o CF₃.

6. Un compuesto como se describe en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 306, en concreto un compuesto seleccionado de:

Ciclohexilmetilamida del ácido 2-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilpiridina-5-carboxílico,

6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida,

N-Ciclohexilmetil-6-(3,4-dicloro-fenilamino)-4-isopropilnicotinamida,

6-(3-Bromofenilamino)-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida,

N-Ciclohexilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,

6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,

6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,

6-(3-Bromofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,

N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-(3-metoxifenilamino)nicotinamida,

N-Ciclohexilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,

1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona,

6-(3-Bromofenilamino)-N-ciclohexilmetil-4-isopropilnicotinamida,

N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-m-tolilaminonicotinamida,

N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometilfenilamino)nicotinamida,

N-Ciclohexilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxifenilamino)nicotinamida,

6-(2,3-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(2,4-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,

6-(3,4-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,

4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-trifluorometilfenilamino)-nicotinamida,

4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-trifluorometoxifenilamino)-nicotinamida,

6-[(3-Clorofenil)amino]-N-(ciclopentilmetil)-4-isopropilnicotinamida,

N-Ciclopentilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,

N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometilfenilamino)nicotinamida,

N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-m-tolilaminonicotinamida,

N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxifenilamino)nicotinamida,

6-(3-Bromofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,

N-Ciclopentilmetil-4-isopropil-6-(3-metoxifenilamino)nicotinamida,

6-(3-Cianofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,

ES 2 294 313 T3

6-(2-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(2-Cloro-4-cianofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 5 N-Ciclopentilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclopentilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Bromofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 10 N-Ciclobutilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 15 6-(3-Cianofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-4-isopropil-6-m-tolilaminonicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-4-isopropil-6-(3-metoxifenilamino)nicotinamida,
 20 6-(3-Fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 1-[6-(3-Fluorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona,
 25 4-Isopropil-6-(3-metoxifenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-m-tolilaminonicotinamida,
 6-(3-Cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 30 6-[(3,4-Diclorofenil)metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-[(3-Bromofenil)metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 35 6-[(3-Fluorofenil)metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 4-Isopropil-6-(metilfenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-[(3-Clorofenil)metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 40 6-[(4-Clorofenil)metilamino]-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclobutil-4-isopropilnicotinamida,
 45 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclopropilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-(2-etilbutil)-4-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexil-4-isopropilnicotinamida,
 50 6-(3-Clorofenilamino)-N-(1-hidroxiciclohexilmetil)-4-isopropilnicotinamida,
 1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]-1-piperidin-1-ilmetanona,
 55 6-(3-Clorofenilamino)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-(2-metoxietil)nicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-il)nicotinamida,
 60 6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-nicotinamida,
 N-((R)-1-{1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]metanoil}pirrolidin-3-il)acetamida,
 65 1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metanona,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1^H-tiofen-3-il)-4-isopropilnicotinamida,

ES 2 294 313 T3

6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-[(S)-1-(tetrahydrofuran-2-il)metil]-nicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxohexahidro-1^l-tiopiran-4-il)-4-isopropilnicotinamida,
 5 1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]-1-(4-metilpiperazin-1-il)metanona,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-4-isopropilnicotinamida,
 10 N-((S)-1-{1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]metanoil}pirrolidin-3-il)acetamida,
 N-(1-{1-[6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropilpiridin-3-il]metanoil}piperidin-4-il)metanosulfonamida,
 4-*terc*-Butil-6-(3-clorofenilamino)-N-ciclohexilmetilnicotinamida,
 15 4-*terc*-Butil-6-(2,4-diclorofenilamino)-N-ciclohexilmetilnicotinamida,
 4-*terc*-Butil-6-(3-clorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 4-*terc*-Butil-6-(3-fluorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 20 4-*terc*-Butil-6-(2-cloro-3-fluorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 4-*terc*-Butil-6-(2,4-di-clorofenilamino)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)nicotinamida,
 25 6-(3,5-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-(5-Cloro-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 30 6-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 35 6-(3-Fluoro-5-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 40 6-(2-Bromo-4-clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 4-Isopropil-6-(2-metil-3-trifluorometilfenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 45 6-(3-cloro-4-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(4-Bromo-3-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2,5-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 50 4-Isopropil-6-(2-metil-5-trifluorometilfenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Bromo-4-clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida;
 55 6-(4-Bromo-3-clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclopentilmetil-6-(3-fluoro-4-trifluorometilfenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 60 6-(4-Ciano-2-metilfenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Cloro-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 65 6-(3-Fluoro-4-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(4-Ciano-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,

ES 2 294 313 T3

6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(4-Fluoro-3-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 5 6-(5-Cloro-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 10 6-(3,4-Dimetilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-(3-Bromo-4-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-(4-idroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-4-isopropilnicotinamida,
 15 6-(2,3-Diclorofenilamino)-N-(ciclobutil)-4-trifluorometilnicotinamida,
 6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-trifluorometilnicotinamida,
 20 6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclohexilmetil-6-fenilaminotrifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopentilmetil-6-fenilaminotrifluorometilnicotinamida,
 25 N-Ciclobutilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 30 N-Ciclobutilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Isobutil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 35 N-Ciclopentilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopropilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 40 N-Ciclohexilmetil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Cicloheptilmetil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 45 N-Ciclobutil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Isobutil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 50 N-Ciclopentilmetil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopropilmetil-6-(3-bromofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 55 N-Ciclobutilmetil-6-(2-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Cicloheptilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 60 N-Ciclobutil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclohexilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 65 N-Ciclobutilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopentilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,

ES 2 294 313 T3

N-Isobutil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopropilmetil-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 5 N-(1,1-Dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-6-(3-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 10 N-Ciclohexilmetil-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Cicloheptilmetil-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 15 N-Ciclohexilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Cicloheptilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 20 N-Ciclopentilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 25 N-Isobutil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopropilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(1,1-Dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 30 N-Ciclohexilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 35 N-Ciclobutil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopentilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 40 N-Isobutil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopropilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 45 N-Isobutil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutil-6-(3,4-diclorofenilamino)trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 50 N-Ciclopentilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 55 N-Ciclopropilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclohexilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(2-fluoro-4-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 60 N-Ciclopentilmetil-6-(2-fluoro-4-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-fluoro-4-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 65 N-Ciclobutilmetil-6-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopentilmetil-6-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,

ES 2 294 313 T3

N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(2,4-difluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 5 N-Ciclopentilmetil-6-(2,4-difluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-metoxi-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(2-metoxi-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 10 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-hidroxi-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclohexilmetil-6-(2-metil-4-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 15 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-metil-4-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclopropilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida,
 20 N-Cicloheptilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-metil-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 25 N-Ciclobutilmetil-6-(2-hidroxi-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(5-Oxopirrolidin-3-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Cicloheptilmetil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida,
 30 N-Ciclobutil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Isobutil-6-fenilamino-4-trifluorometilnicotinamida,
 35 N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(2-Metoxi-2-metilpropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 40 N-([1,4]dioxan-2-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Piperidin-2-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 45 N-(1-Bencil-5-oxopirrolidin-3-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(5-Oxopirrolidin-3-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Metilcarbamoilmetil-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 50 N-(1-Etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 55 N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(4-fluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 60 N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-([1,4]dioxan-2-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 65 N-(5-Oxopirrolidin-3-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Metilcarbamoilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,

ES 2 294 313 T3

N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Cicloheptilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 5 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-Ciclohexilmetil-6-(2-metil-5-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 10 N-(2,3-Dihidroxipropil)-6-(3-clorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 N-(2,3-Dihidroxipropil)-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-trifluorometilnicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2-trifluorometilnicotinamida,
 15 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-2-trifluorometilnicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-2-trifluorometilnicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-trifluorometilnicotinamida,
 20 6-(3-Clorofenilamino)-2-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-2-isopropilnicotinamida,
 25 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-2-isopropilnicotinamida,
 6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-2-isopropilnicotinamida,
 30 6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-isopropilnicotinamida,
 6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2-isopropilnicotinamida,
 35 6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-2-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-2-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-2-isopropilnicotinamida,
 40 6-(3-Fluorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2-isopropilnicotinamida,
 6-(3-Fluorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-2-isopropilnicotinamida,
 45 6-(4-Ciano-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(5-Cloro-2-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Ciano-5-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 50 6-(3-Clorofenilamino)-N-(1,1-dioxotetraidro-1⁸-tiofen-3-ilmetil)-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-4-isopropil-6-(3-trifluorometoxifenilamino)nicotinamida,
 55 6-(2,3-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-(3,5-Bis-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2,4-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 60 6-(3-Etinilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-(2-Fluoro-4-trifluorometilfenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 65 6-(3-Ciano-4-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(3-Ciano-4-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,

ES 2 294 313 T3

6-(3-Bromo-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 5 6-(5-Bromo-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Bromo-5-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 10 6-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Cloro-5-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Bromo-5-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 15 6-(3-Bromo-4-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Bromo-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(3-Cloro-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 20 6-(3,5-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
 6-(2-Cloro-4-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 25 6-(4-Cloro-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
 6-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(2-Metil-4-clorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 30 6-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-ciclopentilmetilisopropilnicotinamida,
 35 N-Ciclobutilmetil-6-(2,4-difluorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(2,4-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(3,4-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 40 N-Ciclobutilmetil-6-(2,3-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 6-(2-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 45 6-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(2-Bromo-4-clorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 50 N-Ciclobutilmetil-6-(2-fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 6-(4-Cloro-2-metilfenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 55 6-(2-Cloro-4-cianofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 6-(4-Ciano-2-metilfenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 60 6-(2-Cloro-4-trifluorometilfenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(3,5-diclorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
 65 N-Ciclobutilmetil-6-(2,5-diclorofenilamino)isopropilnicotinamida,
 N-Ciclobutilmetil-6-(3,5-difluorofenilamino)-4-isopropilnicotinamida,

ES 2 294 313 T3

6-(5-Cloro-2-fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
6-(2-Cloro-5-fluorofenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
5 6-(2-Cloro-5-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(2-Cloro-5-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
10 6-(2-Fluoro-5-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(5-Fluoro-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(3-Bromo-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
15 4-Isopropil-6-(2-metil-4-trifluorometoxifenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(3-Fluoro-2-metilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(3-Bromo-5-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
20 6-(4-Cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
6-(4-Cloro-2-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
25 6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
6-(2-Bromo-4-trifluorometoxifenilamino)-N-ciclobutilmetil-4-isopropilnicotinamida,
N-Ciclobutilmetil-6-(2-fluoro-4-trifluorometilfenilamino)-4-isopropilnicotinamida,
30 6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
6-(4-Bromo-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
35 6-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(3,4-Dibromofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
6-(4-Bromo-3-fluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
40 6-(2-Cloro-4-trifluorometilfenilamino)-N-ciclopentilmetil-4-isopropilnicotinamida,
6-(3,4-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
45 6-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(4-Metil-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(2-Cloro-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
50 6-(2-Ciano-3-metil-fenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
6-(3-Cloro-2-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
55 6-(3-Clorofenilamino)-4-(1-hidroximetiletil)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida,
4-*terc*-Butil-6-(3,4-diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida,
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

65 6-(3-Clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;
6-(3-Bromofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;
6-(2,4-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

ES 2 294 313 T3

4-Isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil-6-(3-trifluorometoxifenilamino)-nicotinamida;

4-*tert*-Butil-6-(2,4-diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

6-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

6-(3,4-Diclorofenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(2-Bromo-4-trifluorometoxifenilamino)-4-isopropil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-nicotinamida;

6-(3,5-Difluorofenilamino)-4-isopropil-N-tetrahidropiran-4-ilmetil)nicotinamida;

6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-trifluorometilnicotinamida;

o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquier reivindicación precedente o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que además comprende un vehículo o diluyente farmacéutico para el compuesto.

10. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento para el tratamiento de un estado que es mediado por la actividad de los receptores de cannabinoides 2.

11. El uso según la reivindicación 10, en el que el estado es un trastorno inmunológico, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

12. El uso según la reivindicación 11, en el que el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor en el cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor músculo-esquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña.