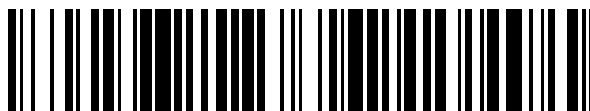


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 683**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01) **C07D 413/10** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08785465 .9**

96 Fecha de presentación: **08.08.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2178840**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54

Título: **DERIVADOS DE ÁCIDO AZABIFENILAMINO BENZOICO COMO INHIBIDORES DE DHODH.**

30

Prioridad:
10.08.2007 ES 200702261
13.03.2008 EP 08382011

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

73

Titular/es:
ALMIRALL, S.A.
RONDA DEL GENERAL MITRE, 151
08022 BARCELONA, ES

72

Inventor/es:
CASTRO PALOMINO LARIA, Julio, Cesar;
TERRICABRAS BELART, Emma;
ERRA SOLA, Montserrat;
NAVARRO ROMERO, Eloisa;
FONQUERNA POU, Silvia;
CARDUS FIGUERAS, Aranzazu y
LOZOYA TORIBIO, María, Estrella

74

Agente: **de 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).

ES 2 375 683 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido azabifenilaminobenzoico como inhibidores de DHODH.

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH). Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas.

La enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) es la enzima que cataliza la cuarta etapa en la ruta biosintética de pirimidina, a saber, la conversión de dihidroorotato a orotato de forma concomitante con una transferencia electrónica a ubiquinona (cofactor Q) a través de un intermedio mononucleótido de flavina (Löffler et al Mol Cell Biochem, 1997). Al contrario que parásitos (*Plasmodium falciparum*) (McRobert et al Mol Biochem Parasitol 2002) y bacterias (*E.coli*) que tienen exclusivamente esta ruta *de novo* como fuente de pirimidinas, las células de mamíferos tienen una ruta de rescate adicional.

Durante la proliferación homeostática, la ruta de rescate que es independiente de DHODH se muestra suficiente para el suministro celular con bases de pirimidina. Solo las células con una alta renovación y en particular los linfocitos T y B necesitan para su proliferación la ruta *de novo*. En estas células, la inhibición de DHODH detiene la progresión del ciclo celular al suprimir la síntesis de ADN y, por consiguiente, la proliferación celular (Breedveld FC et al Ann Rheum Dis 2000).

Por tanto, los inhibidores de DHODH muestran efectos inmunosupresores y antiproliferativos beneficiosos en enfermedades humanas caracterizadas por una proliferación celular anómala e incontrolable que causa inflamación crónica y destrucción de los tejidos.

Además de suprimir la proliferación de linfocitos, los inhibidores de DHODH (es decir, teriflunomida, Maritimus (FK778) y brequinar) tienen una acción antiinflamatoria por el hecho de inhibir la producción de citoquinas y la señalización del factor nuclear (NF)-kB-, la migración de monocitos y la mayor producción de factor de crecimiento transformante beta-1 e inducir un cambio de diferenciación en la subpoblación de linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1) a tipo 2 (Th2) (Manna et al. J Immunol 2000) (Dimitrova et al J. Immunol 2002). Además, la diferenciación osteoclástica mediada por RANKL disminuyó por la inhibición de DHODH (Urushibara et al. Arthritis Rheum 2004).

En experimentos de cristalización conjunta con dos inhibidores de DHODH que llegaron a someterse a ensayos clínicos, se encontró que tanto Brequinar (Dexter D.L. et al.; Cancer Res. 1985) como Teriflunomida (A77-1726), se unían en un sitio común, que también se cree que es el sitio de unión del cofactor ubiquinona (Liu et al; Struc. Fold. Des. 2000).

Leflunomida comercializada con el nombre comercial Arava (documentos EP 0 780 128, WO 97/34600), fue el primer inhibidor de DHODH que llegó al mercado. Leflunomida es el profármaco de teriflunomida, que es el metabolito activo que inhibe DHODH humana con una potencia moderada (Fox et al, J. Rheumatol. Suppl. 1998).

Leflunomida es un DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad) de Aventis, que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de artritis reumatoide en 1998 y por la EMEA para el tratamiento de artritis psoriásica en 2004. En la actualidad Leflunomida está bajo desarrollo activo para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener (Metzler et al; Rheumatology 2004; 43(3), 315-320) e infección por HIV. Además, teriflunomida, su metabolito activo, es eficaz en esclerosis múltiple y ahora mismo está en ensayos clínicos de Fase III (O'Connor et al Neurology 2006).

Están apareciendo otros datos en otras enfermedades muy relacionadas como espondilitis anquilosante (Haibel et al.; Ann. Rheum. Dis. 2005), artritis idiopática juvenil poliarticular (Silverman et al.; Arthritis Rheum. 2005) y sarcoidosis (Baughman et al.; Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2004). Además, leflunomida y FK778 han mostrado una excelente actividad antiviral frente a citomegalovirus. Leflunomida está actualmente indicado como terapia de segunda línea para enfermedad por citomegalovirus después de trasplante de órgano (John et al Transplantation 2004). Además Leflunomida reduce la replicación del HIV en aproximadamente un 75% en concentración que puede obtenerse con dosificación convencional (Schlapfer E et al. AIDS 2003).

A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, se han descrito recientemente varios inhibidores de DHODH para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, enfermedades óseas destructivas, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas. Véanse por ejemplo, los documentos WO 06/044741; WO 06/022442; WO 06/001961, WO 04/056747, WO 04/056746, WO 03/006425, WO 02/080897 y WO 99/45926.

Las enfermedades o trastornos en los que la inhibición de DHODH desempeña una función incluyen sin limitación enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, enfermedades óseas destructivas,

enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas.

Enfermedades autoinmunes que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque no quedan limitadas a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad inflamatoria del intestino como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, fibromialgia y diabetes tipo 1.

Enfermedades inmunes e inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto frente a huésped (rechazo inverso), sarcoidosis crónica, rechazo de trasplantes, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behcet, estados patológicos inflamatorios del ojo como conjuntivitis y uveitis.

Enfermedades óseas destructivas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Enfermedades neoplásicas malignas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, cáncer de próstata, de ovarios y de cerebro.

Trastornos relacionados con angiogénesis que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Enfermedades virales que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas infecciones por HIV, hepatitis e infección por citomegalovirus.

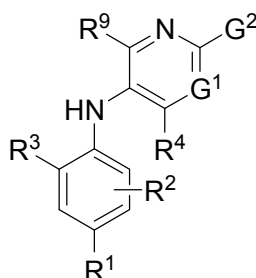
Enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia Gram negativa, síndrome de choque tóxico, Shigellosis y otras infestaciones protozoarias como malaria.

El documento WO 03/006425 A describe compuestos que actúan como agentes anti-inflamatorios, inmunomoduladores y anti-proliferativos.

Se ha descubierto ahora que ciertos derivados del ácido azabifenilaminobenzoico son nuevos y potentes inhibidores de DHODH y, por tanto, pueden usarse en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

Otros objetos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; y el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de DHODH, seleccionándose los estados patológicos o enfermedades de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Así, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse mediante la inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa.



en la que:

R¹ se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, -CF₃ y -OCF₃,

R² se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupo alquilo C₁₋₄,

R³ se selecciona del grupo consistente en grupos -COOR⁵, -CONHR⁵, tetrazolilo, -SO₂NHR⁵ y -CONHSO₂R⁵, seleccionándose R⁵ del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄ lineales o ramificados,

R⁴ se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄,

R⁹ se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo fenilo,

5 G¹ representa un grupo seleccionado de N y CR⁶ donde R⁶ se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, heteroarilo C₅₋₇ que contiene N monocíclico, heterociclilo C₃₋₇ que contiene N monocíclico y un grupo arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₄,

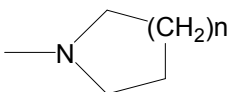
G² representa un grupo seleccionado de:

- un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄ y -NR^aR^b, donde

10 R^a representa un grupo alquilo C₁₋₄ y R^b se selecciona de un grupo consistente en grupo alquilo C₁₋₄ y grupo alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 a 8 miembros saturado que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional.

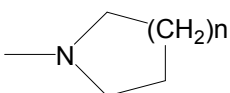
- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalcoxi C₃₋₄, -CF₃, -OCF₃ y -CONR⁷R⁸, donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₇, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 3,

20 y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalcoxi C₃₋₄, ciano, -CF₃, -OCF₃, -CONR⁷R⁸, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, estando los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo opcionalmente sustituidos con grupo alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇ y donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



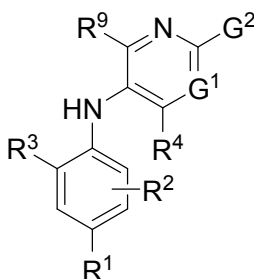
en la que n es un número entero de 0 a 3

o, G² junto con R⁶ forma un grupo carbocíclico C₅₋₁₀ no aromático o un grupo arilo C₆₋₁₀,

30 y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona además:

- un compuesto de fórmula (I);



35 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁹, G¹ y G² son como se han definido anteriormente, con la condición de que cuando G² es un átomo de hidrógeno o cloro, un grupo alcoxi C₁₋₄ o junto con R⁶ forma un grupo fenilo, entonces R¹ no es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

dicho compuesto para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal; y

una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

• uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad como se ha definido anteriormente; y

• un producto de combinación que comprende (i) un compuesto de la invención; y (ii) otro compuesto seleccionado de:

a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution

b) antagonistas de TNF-alfa como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept

c) inhibidores de calcineurina (PP-2B) / inhibidores de la expresión de INS como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika

d) antagonistas del receptor IL-1 como Anakinra y AMG-719 de Amgen

e) anticuerpos monoclonales anti-CD20 como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals

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

g) inhibidores de la activación del NF-kappaB (NFKB) como Sulfasalazina e Igaratimod

h) inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR) como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilo incluye radicales hidrocarbonados lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Sustituyentes preferidos en los grupos alquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alcoxi incluye radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno 1 a 4 átomos de carbono. Sustituyentes preferidos en los grupos alcoxi son átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Ejemplos incluyen radicales metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados opcionalmente sustituidos y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene de forma típica de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando un radical cicloalquilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Sustituyentes preferidos en los grupos cicloalquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalcoxi incluye radicales carbocíclicos que contienen oxígeno saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalcoxi tiene de forma típica de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi. Cuando un radical cicloalcoxi tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Sustituyentes preferidos en los grupos cicloalcoxi son átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye de forma típica radical arilo monocíclico o policíclico C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se prefiere fenilo.

Un radical arilo opcionalmente sustituido citado está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo, grupos alcóxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C₁-C₄,

grupos alcoxi C₁-C₄ y grupos hidroxialquilo C₁-C₄. Cuando un radical arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. A no ser que se indique de otro modo, los sustituyentes en un grupo arilo están a su vez ellos mismos no sustituidos.

5 Tal como se usa en la presente memoria, los términos heteroarilo y anillo heteroaromático se usan indistintamente e incluyen típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo (monocíclico) o dos o más anillos condensados (policíclico) en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término radical heterociclilo incluye típicamente un sistema de anillo carbocíclico C₃-C₁₀ saturado o no saturado no aromático, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros, en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren radicales heterociclilo saturados.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

20 Tal como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, por lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico (ciclámico) o *p*-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

30 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X⁻) está asociado con la carga positiva del átomo N. X⁻ puede ser un anión de diversos ácidos minerales como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. X⁻ es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X⁻ es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

En el caso particular en el que R³ es un grupo COOH, resulta ventajoso tener sales derivadas del ácido carboxílico correspondiente reemplazando el átomo de hidrógeno del grupo carboxílico por un catión derivado de una base farmacéuticamente aceptable como las descritas antes.

40 Tal como se usa en la presente memoria, un N-óxido se forma a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante conveniente.

Preferentemente, el estado patológico o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

45 De forma típica, R¹ se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y grupos -CF₃.

De forma típica R² se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno y un grupo metilo.

50 De forma típica, G¹ se selecciona del grupo consistente en átomos de nitrógeno, grupos CCl, CF, CH, C(CH₃), C(ciclopropilo), C(fenilo) y C(CF₃).

De forma típica, G² representa un grupo seleccionado de:

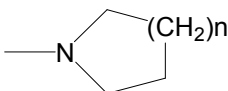
- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₂ y -NR^aR^b, donde R^a representa un grupo alquilo C₁₋₂ y R^b se selecciona del grupo consistente en grupos alquilo C₁₋₂ y grupos alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₂, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 ó 7 miembros saturado que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional,

- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4} ,

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , cicloalcoxi C_{3-4} , ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$ y oxadiazolilo, estando el grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y en el que R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados, grupos cicloalquilo C_{3-4} o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1 ó 2,

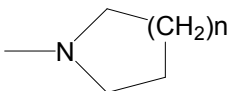
- o, G^2 junto con R^6 forman un grupo carbocíclico C_6 no aromático o un grupo fenilo.

Más típicamente, G^2 representa un grupo seleccionado de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi, $-NMeEt$, $-NEt_2$, $-N(Me)-(CH_2)_2-O-CH_3$, 6-morfolinilo, azepan-1-ilo y piperidin-1-ilo,
- un anillo piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de Me y F

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, grupos metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$ y oxadiazolilo, estando el grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1,

o, G^2 junto con R^6 forma un grupo carbocíclico C_6 no aromático o un grupo fenilo.

- 30 En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$,

R^2 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupo alquilo C_{1-4} ,

R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolilo, $-SO_2NHR^5$ y $-CONHSO_2R^5$, donde R^5 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados,

- 35 R^4 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4}

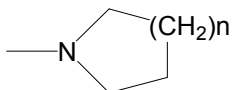
R^9 representa un átomo de hidrógeno,

- G^1 representa un grupo seleccionado de N y CR^6 , donde R^6 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroarilo C_{5-7} que contiene N monocíclico, heterociclilo C_{3-7} que contiene N monocíclico y un grupo arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo alquilo C_{1-4} ,

G^2 representa un grupo seleccionado de:

- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} ,

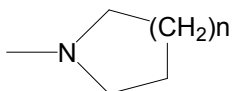
alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalcoxi C₃₋₄, -CF₃, -OCF₃ y -CONR⁷R⁸, donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₇, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



5 en la que n es un número entero de 0 a 3,

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalcoxi C₃₋₄, -CF₃, -OCF₃, -CONR⁷R⁸, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, donde los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo están opcionalmente sustituidos con grupo alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇ y donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 3,

15 y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

De forma típica, R¹ se selecciona del grupo consistente en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y -CF₃, preferiblemente un grupo metilo y ciclopropilo, más preferiblemente un grupo ciclopropilo.

De forma típica, R² se selecciona de un átomo de hidrógeno o halógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

De forma típica, R³ se selecciona de COOR⁵, -CONHR⁵ y grupo tetrazolilo; preferiblemente R³ es un grupo COOH.

20 De forma típica, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

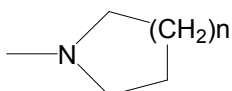
De forma típica, R⁹ representa un átomo de hidrógeno.

De forma típica, G¹ representa un grupo seleccionado de N, grupo CH, C(CH₃), C(ciclopropilo), C(fenilo) o C(CF₃).

De forma típica, G² se selecciona del grupo consistente en un grupo metoxi, un grupo ciclopropilo y grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente, G² se selecciona del grupo consistente en grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos, siendo más preferiblemente un grupo fenilo, 4-piridilo, 5-quinolinilo y 2-pirazinilo opcionalmente sustituido.

En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R² representa un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo COOH, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G¹ se selecciona de N, grupos CH, C(CH₃), C(ciclopropilo), C(fenilo) y C(CF₃), y G² representa un grupo seleccionado del grupo consistente en un grupo fenilo, 4-piridilo, 5-quinolinilo y 2-pirazinilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente R⁹ representa un grupo hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R² representa un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo COOH, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, G¹ se selecciona de N, grupos CH, C(CH₃) y C(CF₃), y G² representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, fluoro, grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, y -CONR⁷R⁸ en donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno y R⁸ representa un grupo ciclopropilo, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1

40 Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

ácido 5-ciclopropil-2-(2-fenilpirimidin-5-ilamino)benzoico

- ácido 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 1-óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina
 ácido 5-metil-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(6-hidroxi-5-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 5 ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
 ácido 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(etil(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)benzoico
 10 ácido 2-(6-(dietilamino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
 15 ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(5,6-difenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
 20 ácido 5-ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoico
 ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
 25 ácido 2-(6-(2-ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 5-metil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)benzoico
 30 ácido 2-(6-(azepan-1-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(3'-cloro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 5-metil-2-(3-metil-2,2'-bipiridin-5-ilamino)benzoico
 35 ácido 2-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-fluorobenzoico
 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 5 ácido 2-(6-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-bromo-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-cloro-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 10 ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-6-metilbenzoico
 15 ácido 5-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 20 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 25 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 30 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 35 ácido 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 5 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoico
 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 10 ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico
 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 15 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 20 ácido 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico
 25 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 30 ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-cloro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 35 ácido 5-cloro-2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-cloro-2-(6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

- 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de etilo
 ácido 5-cloro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-fluoro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 5 ácido 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 10 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo
 ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 15 ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
 ácido 2-(2-(2-trifluorometilfenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-*o*-tolilpirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 20 ácido 2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2-fluoro-5-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2-trifluorometilfenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(2-(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 25 ácido 2-(6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(6-(3,5-difluoropiridin-4-il)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-ciclopropilcarbamoilfenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 30 ácido 2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropil-3-fluorobenzoico
 ácido 2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 35 ácido 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico y
 ácido 2-(6-(4-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables

Son de especial interés:

ácido 5-ciclopropil-2-(2-fenilpirimidin-5-ilamino)benzoico

1-óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina

5 ácido 5-metil-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)benzoico

ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

10 ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(5,6-difenilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

15 ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

ácido 2-(6-(2-ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

20 ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 5-metil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(azepan-1-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

25 ácido 2-(3'-cloro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-metil-2-(3-metil-2,2'-bipiridin-5-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

30 ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

35 ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

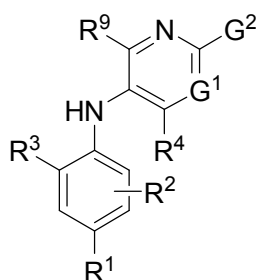
ácido 2-(6-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico,

5 ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico.

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de fórmula (I) son nuevos, con la condición de que cuando G^2 representa un átomo de hidrógeno o cloro, un grupo metoxi o butoxi, o junto con R^6 forma un grupo fenilo, entonces R^1 no es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

10 Así, la presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I)



en la que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , G^1 y G^2 son tal como se han definido anteriormente, con la condición de que cuando G^2 representa un átomo de hidrógeno o cloro, un grupo metoxi o butoxi, o junto con R^6 forma un grupo fenilo, entonces R^1 no es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

15 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis representado en la figura 1.

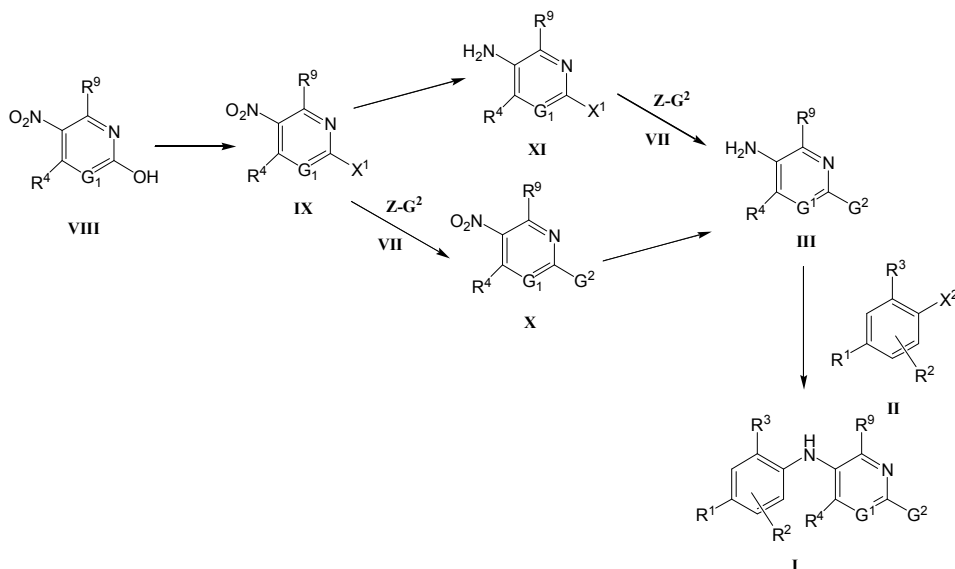


Figura 1

20 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por reacción de los intermedios (II), en los que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito antes y X^2 es un átomo de cloro o bromo, con intermedios (III) en los que R^4 , R^9 , G^1 y G^2 son como se ha descrito antes. La reacción se puede llevar a cabo en atmósfera inerte sobre un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), usando un ligando de fosfina como rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP) o Xanthphos, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o $NaOtBu$ en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo

de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas a una temperatura que varía de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

Como alternativa, la reacción puede estar mediada por un catalizador de cobre como una mezcla de Cu y Cu₂O, usando una base como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o Na₂CO₃ en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas a una temperatura que varía de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

Los intermedios de fórmula general (III) se pueden obtener a partir de los Intermedios (X) por reducción del grupo nitro usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO₂, Pd(OH)₂ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de ZnBr₂, en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (III) también se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios (XI) en los que X¹ es un átomo de cloro o bromo, con intermedios (VII) en los que Z es un derivado de ácido borónico, un boronato, un trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) (PdCl₂(dppf)DCM), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina (P(Cy)₃) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular de que Z sea un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

Los intermedios de fórmula general (X) se pueden obtener por la reacción de los Intermedios (IX) en los que X¹ es un átomo de cloro o bromo, con intermedios (VII) en los que Z es un derivado de ácido borónico, un boronato, un trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ o PdCl₂(dppf), usando un ligando de fosfina como BINAP, P(Cy)₃ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular de que Z sea un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

Los Intermedios de fórmula (XI) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar a partir de intermedios de fórmula (IX) por reducción del grupo nitro usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO₂, Pd(OH)₂ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de ZnBr₂, en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Los Intermedios de fórmula (IX) están disponibles de forma comercial o se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula (VIII). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de POCl₃ o POBr₃ con la ayuda de PCl₅ o PBr₃ en un intervalo de temperaturas de 70°C a 140°C durante 15 minutos a 24 horas.

En el caso particular de que R⁶ sea un grupo seleccionado de cicloalquilo C₃₋₄, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo C₃₋₇ o heteroarilo C₅₋₇, los intermedios de fórmula general (IIIb) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis representado en la figura 2.

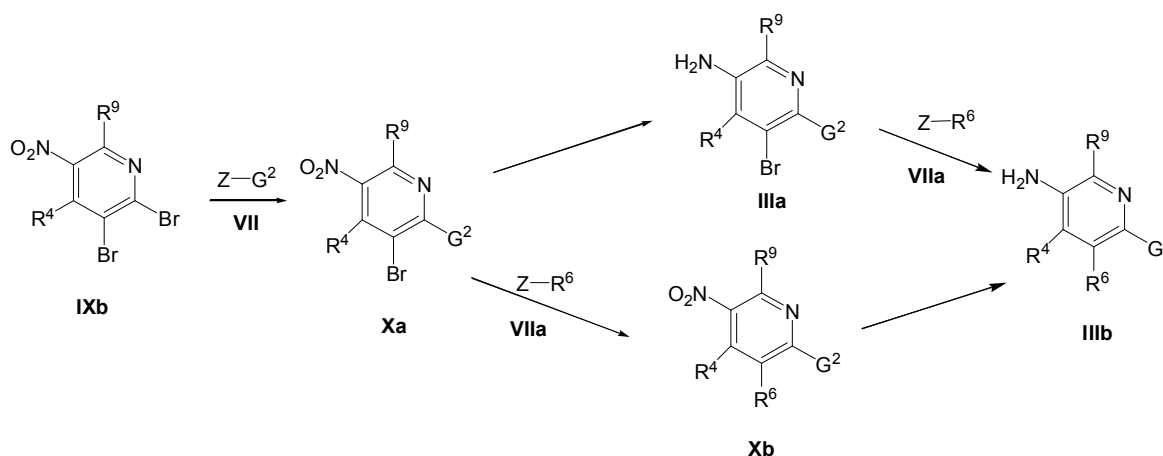


Figura 2

Los Intermedios (IIIb) en los que R^4 , R^9 y G^2 son como se ha descrito antes, se pueden obtener por reacción de Intermedios (IIIa) con intermedios (VIIa) en los que Z es un derivado de ácido borónico, éster boronato, un trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)DCM$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular en el que Z es un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (IIIb) se pueden obtener a partir de intermedios de fórmula general (Xb) por reducción del grupo nitro usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2 , $Pd(OH)_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de $ZnBr_2$, en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Los intermedios de fórmula general (IIIa) en la que R^4 y G^2 son como se han descrito antes se pueden obtener a partir de intermedios de fórmula general (Xa) por reducción del grupo nitro usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2 , $Pd(OH)_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de $ZnBr_2$, en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Los intermedios de fórmula general (Xb) se pueden obtener por reducción de intermedios de fórmula general (Xa) en la que R^4 y G^2 son como se ha descrito antes con intermedios (VIIa) en los que Z es un derivado de ácido borónico, éster boronato, trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)DCM$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular de que Z sea un trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

Los intermedios de fórmula general (Xa) se pueden obtener por reacción de Intermedios (IXb) con intermedios (VII) en los que Z es un derivado de ácido borónico, éster boronato, trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)DCM$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular de que Z sea un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

Los intermedios de fórmula general (IXb) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por un procedimiento análogo al mostrado para los intermedios de fórmula (IX) en la figura 1.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la figura 3.

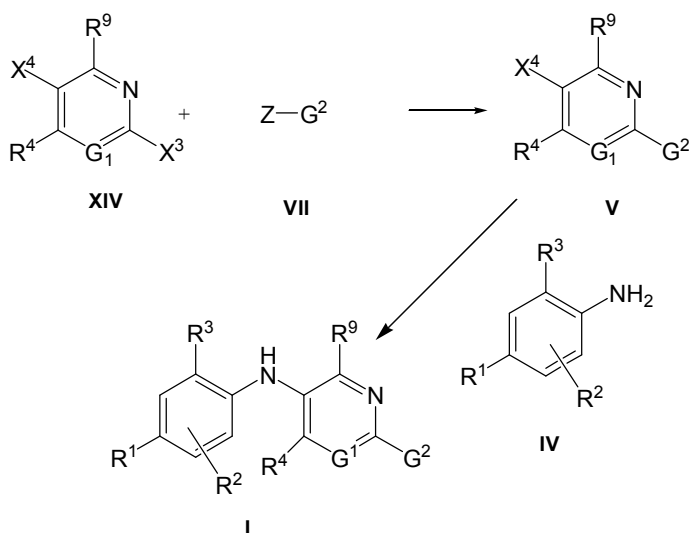


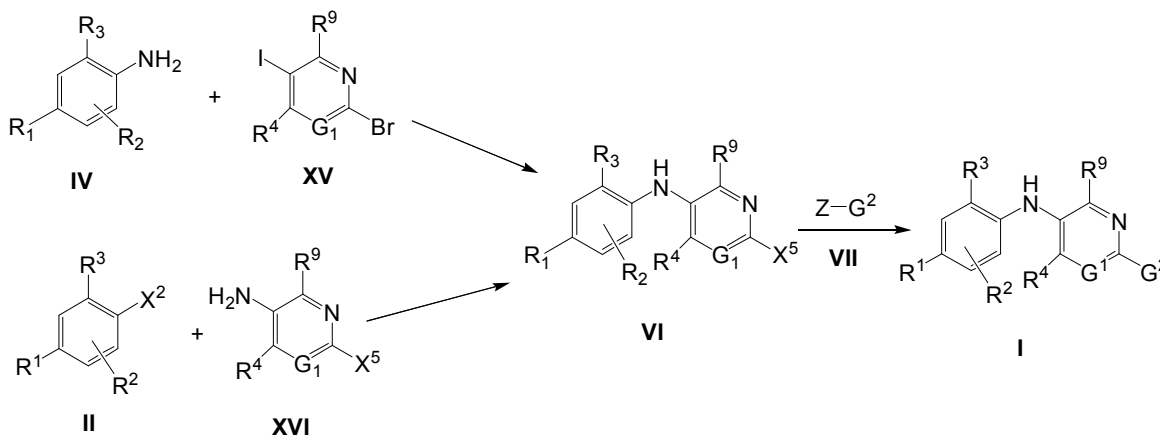
Figura 3

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por reacción de intermedios (IV) en los que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito antes con intermedios (V) en los que R^4 , R^9 , G^1 y G^2 son como se ha descrito antes y X^4 representa un átomo de bromo o yodo o un derivado de trialquilestannano.

- 5 Cuando X^4 es un átomo de bromo o yodo, la reacción puede estar mediada por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$, usando un ligando de fosfina como BINAP o Xanthphos, en presencia de una base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.
- 10 Cuando X^4 es un derivado de trialquilestannano, se usa un catalizador basado en cobre como $Cu(OAc)_2$ en presencia de una base tal como trietilamina, 1,2-lutidina, CsF o fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) en un disolvente como acetonitrilo, tolueno, diclorometano o THF en un intervalo de temperaturas de 25°C y 90°C.

- Los intermedios de fórmula general (V) se pueden preparar por reacción de Intermedios (XIV) en los que X^3 es un átomo de bromo o cloro, con intermedios (VII) en los que Z es un derivado de ácido borónico, un boronato, trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)DCM$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. Cuando Z es a trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.
- 15
- 20

En otro procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la figura 4.



25

Figura 4

- Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por reacción de intermedios (VI) en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 y G^1 son como se ha descrito antes y X^5 es un átomo de cloro o bromo, con intermedios (VII) en los que G^2 es como se ha descrito antes y Z se selecciona de un derivado de ácido borónico, un boronato, un trialquilestannano y un zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)DCM$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, una base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. Cuando Z es un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.
- 30
- 35

- Los intermedios de fórmula general (VI) se pueden obtener por reacción de Intermedios (II) en los que R^1 , R^2 , R^3 y X^2 son como se ha descrito antes con intermedios (XVI) en los que R^4 , G^1 y X^5 son como se ha descrito antes. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$, usando un ligando de fosfina como BINAP o Xanthphos, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. Como alternativa, la reacción puede estar mediada por un catalizador de cobre como Cu o Cu_2O , usando una base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3
- 40

o Na_2CO_3 en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

- 5 Los intermedios de fórmula general (VI) también se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios (IV) en los que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito antes con intermedios (XV) en los que R^4 , R^9 y G^1 son como se han descrito antes. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ usando un ligando de fosfina como BINAP o Xanthphos, en presencia de una base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a
- 10 cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

En el caso particular en el que G^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, los Intermedios de fórmulas (IIIc) y (IIId) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis representado en la figura 5

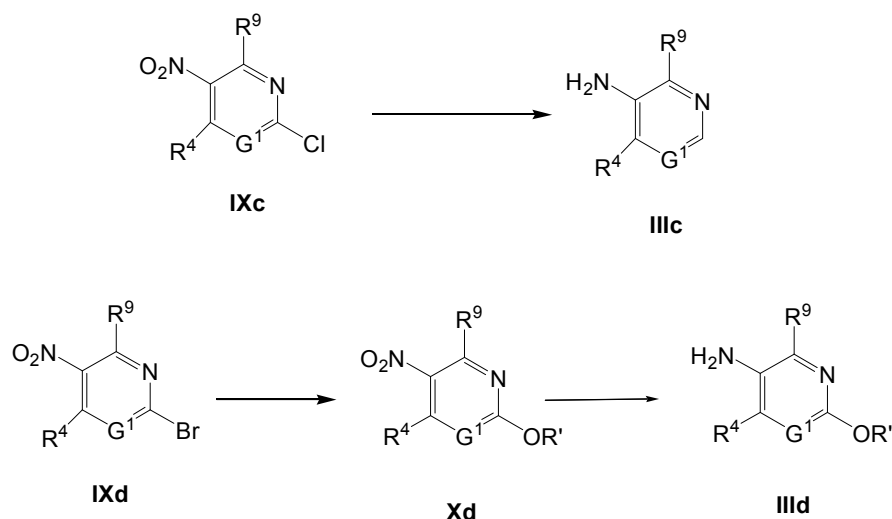


Figura 5

- 15 Los intermedios de fórmula general (IIIc), se pueden obtener por reducción de los intermedios de fórmula general (IXc) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de ZnBr_2 o $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o Fe-HCl en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

- 20 Por otro lado, los intermedios de fórmula general (IIId) en la que R^1 es un grupo metilo se pueden obtener por reducción de intermedios de fórmula general (Xd) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de ZnBr_2 o $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o Fe-HCl en un disolvente como EtOAc.

Los intermedios de fórmula general (Xd) se pueden obtener a partir del intermedio de fórmula (IXd) calentando en presencia de metanol a 100°C.

- 25 Los intermedios de fórmula general (IXc) y (IXd) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por un proceso análogo al que se muestra para los intermedios de fórmula (IX) en la Figura 1.

En el caso particular de que G^1 es CR^6 , donde R^6 es $-\text{CF}_3$, los intermedios de fórmula general (IXa) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 6.

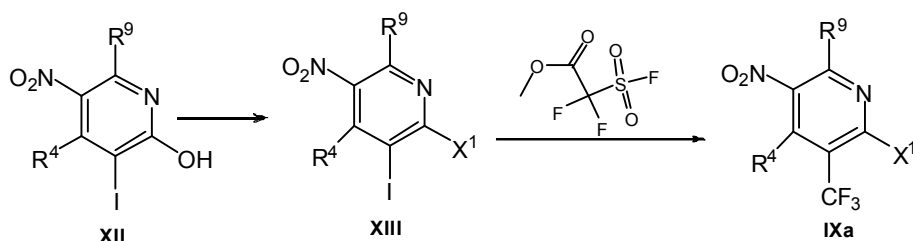
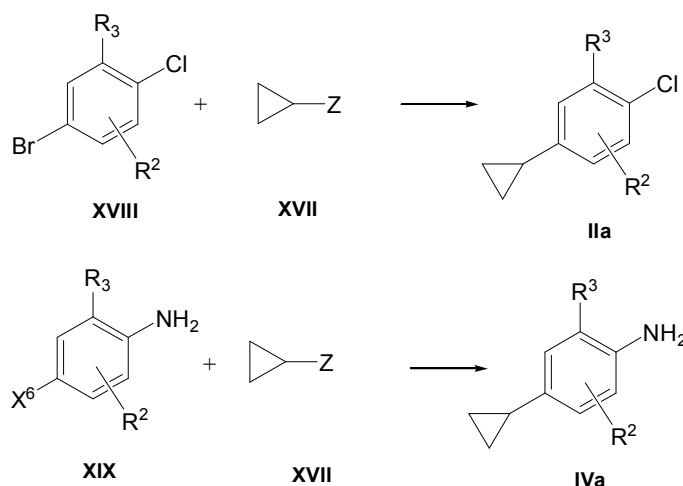


Figura 6

Los intermedios de fórmula general (IXa) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula (XIII) en presencia de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl) acetato de metilo en un disolvente como DMF o tolueno en un intervalo de temperaturas de 40°C a 130°C durante 1 a 48 horas.

- 5 Los Intermedios de fórmula (XIII) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (XII). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de POCl_3 o POBr_3 con la ayuda de PCl_5 o PBr_3 en un intervalo de temperaturas de 70°C a 140°C durante 15 minutos a 24 horas.

En general, los intermedios de fórmula (II) y (IV) están disponibles de forma comercial. No obstante, en el caso particular en el que R^1 es un grupo ciclopropilo, dicho intermedio se puede obtener siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la figura 7.



10

Figura 7

Los Intermedios de fórmula (IIa) y (IVa) se pueden preparar por reacción de Intermedios (XVIII) y (XIX) respectivamente, en los que X^6 es un átomo de bromo o cloro, con el Intermedio (XVII) en el que Z es un derivado de ácido borónico o boronato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $\text{P}(\text{Cy})_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, una base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

15

- 20 En el caso particular en el que G^2 representa un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula (Id) se pueden preparar siguiendo el esquema representado en la Figura 8

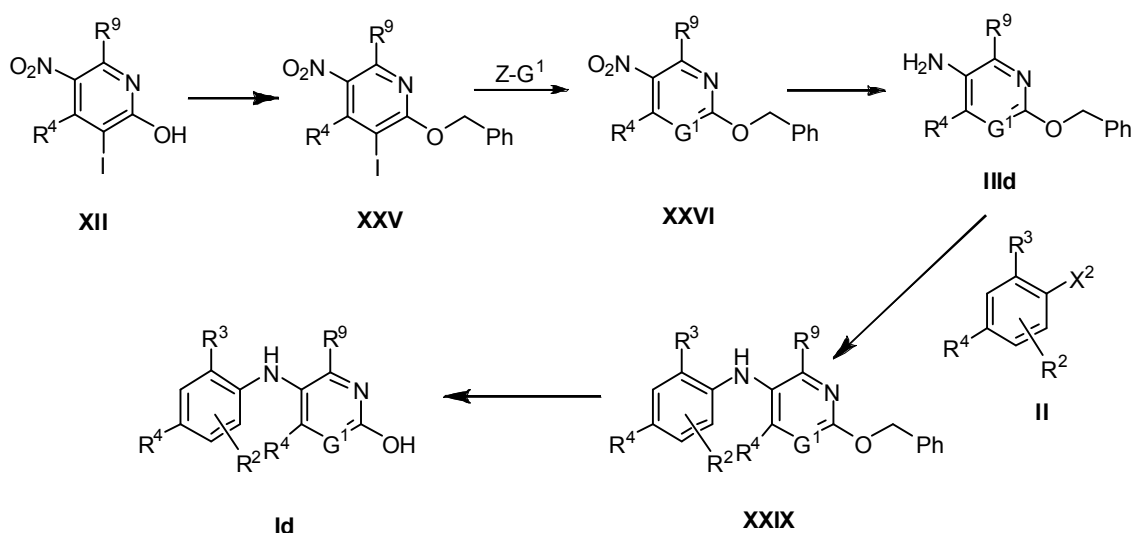


Figura 8

Los compuestos de fórmula general (Id) se pueden obtener a partir de intermedios de fórmula general (XXIX) por tratamiento con ácido trifluoroacético a una temperatura entre 25°C y 60°C durante 30 minutos a 24 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXIX) se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios de fórmula general (IIId) con Intermedios de fórmula general (II). La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) (PdCl₂(dppf)DCM), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina (P(Cy)₃) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

Los intermedios de fórmula general (IIId) se pueden obtener por reducción de los Intermedios de fórmula general (XXVI) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO₂, Pd(OH)₂ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de ZnBr₂ o SnCl₂·H₂O o Fe-HCl en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXVI) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XXV) con Z-G¹, en el que Z es un derivado de ácido borónico, un boronato, trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) (PdCl₂(dppf)DCM), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina (P(Cy)₃) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular en el que Z es un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario. En el caso particular en el que Z es un derivado zincato, esto se lleva a cabo *in situ* a partir del derivado arilo correspondiente.

Los intermedios de fórmula general (XXV) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XII) con bromuro de bencilo en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o Ag₂CO₃ en un disolvente como tolueno, benceno o DMF a temperatura de 60°C a 120°C durante 5 a 24 horas.

En procedimiento alternativo, los compuestos de la presente invención de fórmula (Ib) en la que R³ es un ácido carboxílico, se pueden obtener también siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la figura 9.

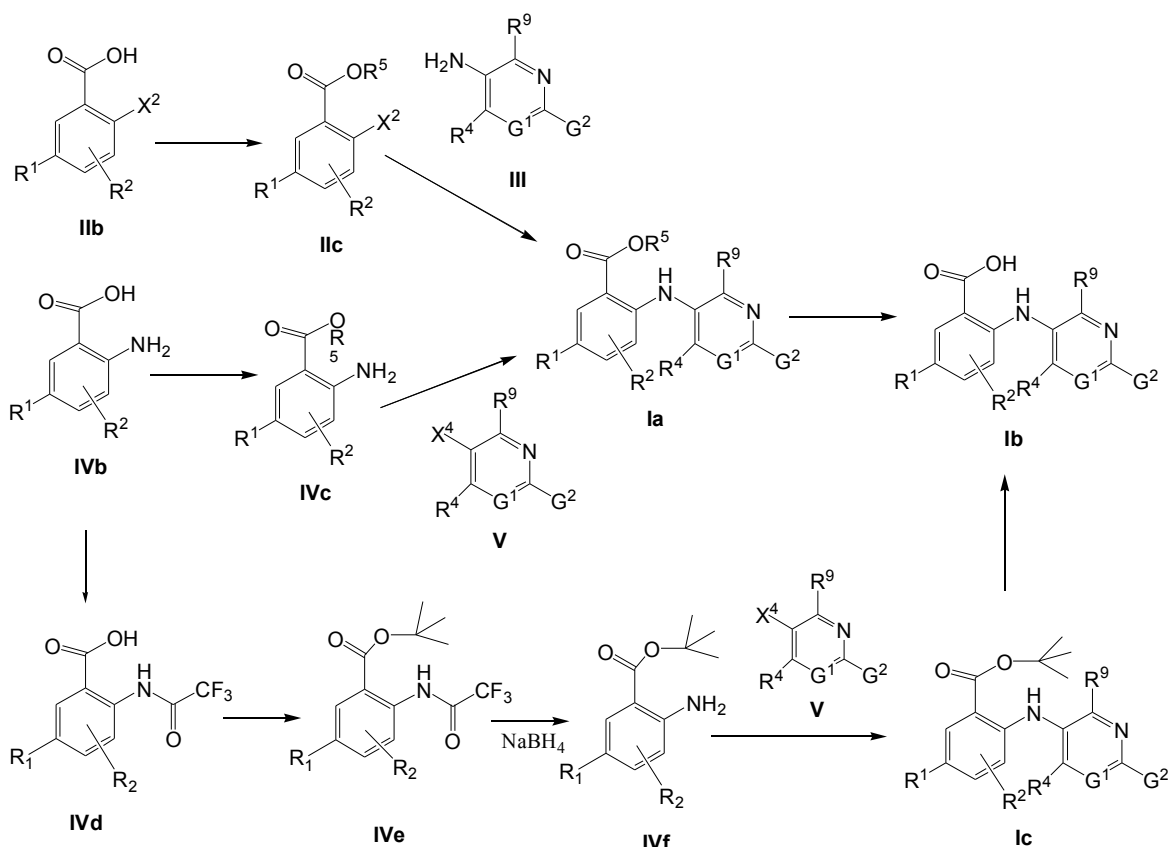
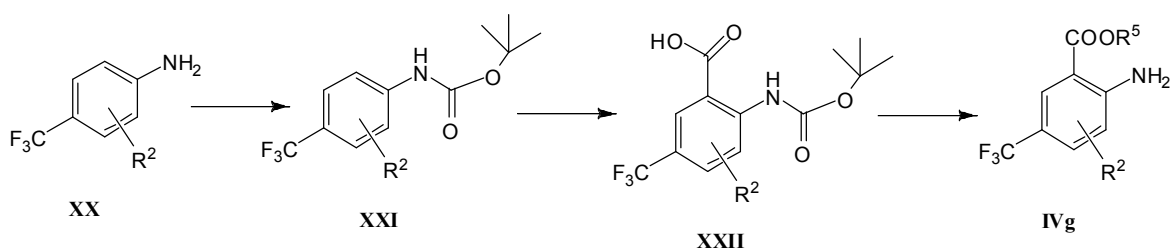
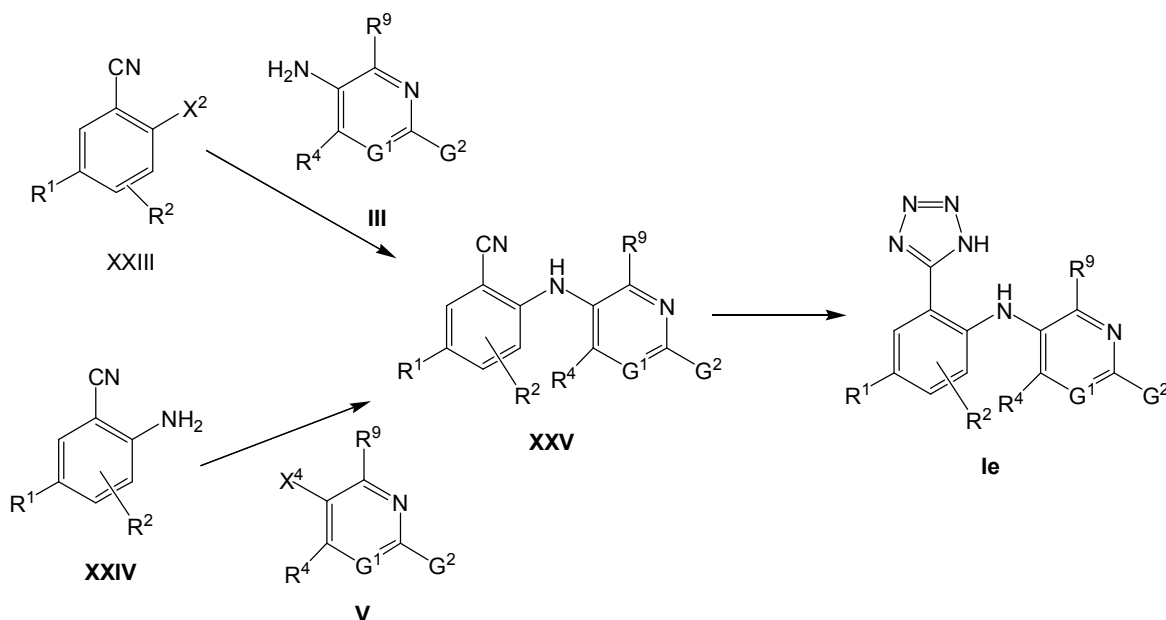


Figura 9

- Los compuestos de fórmula general (Ib) se pueden preparar por hidrólisis de compuestos de fórmula (Ia) o (Ic), en las que R^1 , R^2 , R^4 , R^9 , G^1 y G^2 son como se ha descrito antes y R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} . Cuando R^5 es un grupo metilo o etilo, se usa una solución acuosa de hidróxido sódico o de litio en un disolvente como etanol o THF en un intervalo de temperaturas de 20°C y 70°C durante 1 a 16 horas. Cuando R^5 es un grupo *terc*-butilo, la hidrólisis del compuesto de fórmula (Ic) puede ejecutarse en condiciones ácidas usando ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente como diclorometano, THF o dioxano en un intervalo de temperaturas de 20°C a 80°C durante 30 minutos a 16 horas.
- Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden obtener por reacción del Intermedio (IIc) en el que X^2 es como se ha descrito antes, con el Intermedio (III) siguiendo el mismo procedimiento representado en la Figura 1 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de los Intermedios (II) y (III).
- Como alternativa, los compuestos de fórmula general (Ia) también se pueden obtener por la reacción del intermedio (IVc) con el intermedio (V) siguiendo el mismo procedimiento representado en la Figura 3 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de intermedios (IV) y (V).
- Los Intermedios de fórmula (IIc) y (IVc) se pueden obtener a partir del Intermedio (IIb) y (IVb), respectivamente en presencia de un ácido como HCl o H_2SO_4 en un disolvente como metanol, etanol o dioxano en un intervalo de temperaturas de 25°C a 110°C durante 1 a 48 horas.
- Los compuestos de fórmula general (Ic) se pueden obtener por reacción del Intermedio (IVf) con el Intermedio (V), siguiendo el mismo procedimiento representado en la Figura 3 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de los Intermedios (IV) y (V).
- Los intermedios de fórmula general (IVf) se pueden obtener a partir de los Intermedios (IVe) en presencia de $NaBH_4$ en un disolvente como metanol o etanol en un intervalo de temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente.
- Los intermedios de fórmula general (IVe) se pueden obtener a partir del Intermedio (IVd) en presencia de carbonato de di-*terc*-butilo o 1,1-di-*terc*-butoxi-N,N-dimetilmetanamina en un disolvente como etanol, tolueno, diclorometano o DMF en un intervalo de temperaturas entre 25°C y 100°C durante 2 a 24 horas.
- Los intermedios de fórmula general (IVd) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (IVb) en presencia de ácido trifluoroacético o anhídrido trifluoroacético en un intervalo de temperaturas de 25°C a 70°C durante 1 a 24 horas.
- En el caso particular de que R^1 es $-CF_3$, los Intermedios de fórmula general (IVc) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 10.

**Figura 10**

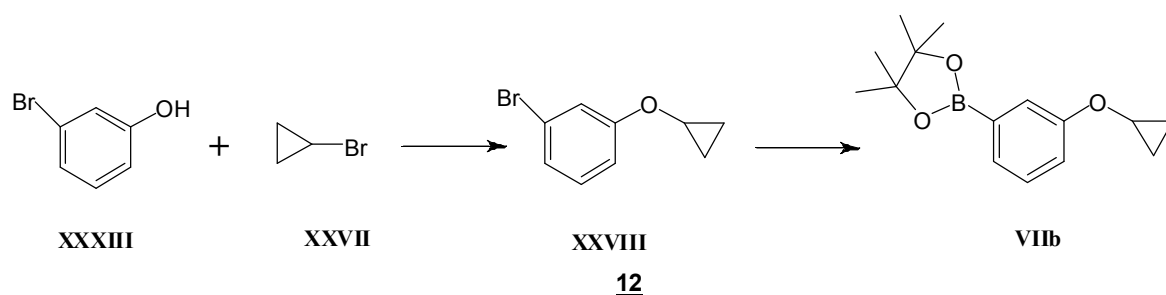
- Los intermedios de fórmula general (IVg) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula (XXII) en presencia de un ácido inorgánico como HCl o H_2SO_4 en un disolvente alcohol como etanol o metanol en un intervalo de temperaturas de 70°C a 120°C durante 8 a 24 horas.
- Los intermedios de fórmula general (XXII) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (XXI). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de n-butil litio y trimetiletilendiamina y haciendo borbotear CO_2 durante 0,5 a 3 horas, en un disolvente como éter etílico o THF en un intervalo de temperaturas de -78°C a -40°.
- Los intermedios de fórmula general (XXI) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (XX). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de carbonato de di-*terc*-butilo y solución acuosa de NaOH a temperatura ambiente durante 6 a 48 horas.
- En el caso particular en el que R^3 es un grupo tetrazolilo, los compuestos de fórmula (Ie) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 11.

**Figura 11**

Los compuestos de fórmula general (Ie) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (XXV). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de N₃SnMe₃ o azida de sodio con NH₄Cl o Bu₃SnCl en un disolvente de alto punto de ebullición como DMF o xileno en un intervalo de temperaturas de 100°C a 150°C durante 20 a 120 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXXV) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XXIII), en los que R¹, R² y X² son como se ha descrito antes, con intermedios (III) siguiendo el procedimiento representado en la Figura 1 para obtener compuestos de fórmula general (I) a partir de Intermedios (II) y (III). Como alternativa, los intermedios de fórmula general (XXXV) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XXIV), en la que R¹ y R² son como se ha descrito antes, con intermedios (V) siguiendo el procedimiento representado en la Figura 3 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de Intermedios (V) y (IV).

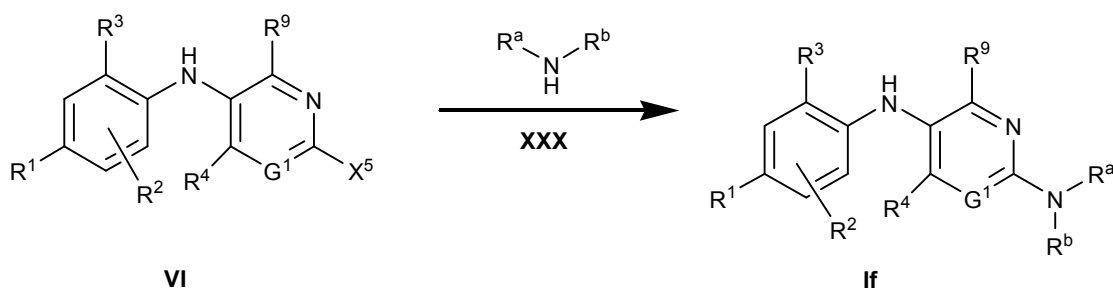
Los intermedios de fórmula general (VII) en la que Z y G² son como se ha descrito antes están disponibles de forma comercial. No obstante, en el caso particular en el que G² es un grupo ciclopropoxifenilo, dicho intermedio se puede obtener siguiendo el esquema de síntesis representado en la figura 12.

**Figura 12**

El Intermedio (VIIb) se puede obtener a partir de 1-bromo-3-ciclopropoxibenceno (XXVIII) en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), PdCl₂dppf.DCM y una base como KAcO en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF o DMSO en un intervalo de temperaturas de 130°C y 180°C durante 45 minutos a 24 horas. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un horno de microondas.

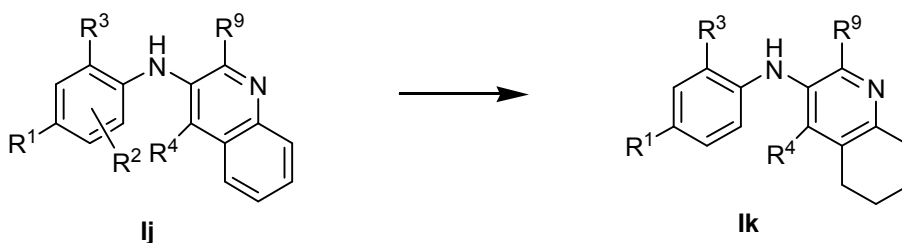
Se puede obtener 1-bromo-3-ciclopropoxibenceno (XXVIII) a partir de 3-bromofenol (XXXIII) y bromociclopropano (XXVII) en presencia de una base tal como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF o DMSO en un intervalo de temperaturas de 130°C a 180°C durante 6 a 24 horas. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un horno de microondas.

En el caso particular en el que G² es un grupo -NR^aR^b, los compuestos de fórmula (If) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 13 a partir de la reacción de Intermedios de fórmula general (VI), en la que X⁵ es un átomo de bromo e Intermedios de fórmula general (XXX).

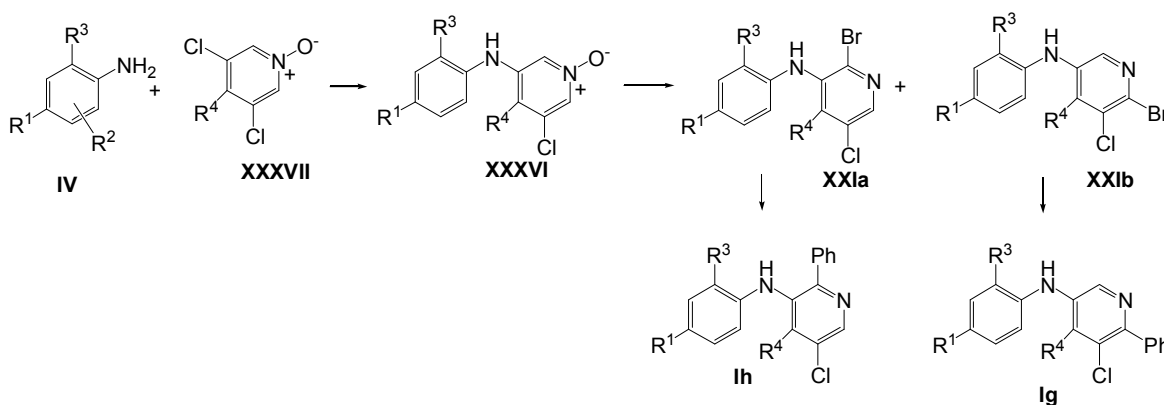
**Figura 13**

La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$), usando cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

En el caso particular en el que $\text{G}^1\text{-G}^2$ es un grupo tetrahidroquinolinilamino, los compuestos de fórmula (Ik) se pueden preparar por reducción de compuestos de fórmula general (Ij) en la que $\text{G}^1\text{-G}^2$ es un grupo quinolinilamino (Ij) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de ZnBr_2 o $\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ o Fe-HCl en un disolvente como ácido trifluoroacético, ácido acético, EtOAc, MeOH, THF o EtOH, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas como se muestra en la Figura 14.

**Figura 14**

En el caso particular de compuestos de fórmula general (Ih) y (Ig), éstos se pueden obtener a partir de Intermedios de fórmula general (XXIa) y (XXIb), respectivamente como se muestra en la Figura 15.

**Figura 15**

La reacción de compuestos de fórmula (Ih) y (Ig) se puede llevar a cabo por reacción de un ácido fenil borónico en atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina ($\text{P}(\text{Cy})_3$) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXIa) y (XXIb) se pueden obtener a partir del Intermedio de fórmula general (XXXVI) por tratamiento con POBr₃ en diclorometano a reflujo durante 2 a 3 horas. Los intermedios de fórmula general (XXIV) se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios de fórmula general (IV) e Intermedios de fórmula general (XXXVII). La reacción puede estar mediada por un catalizador de paladio como Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃, usando un ligando de fosfina como BINAP o xanthphos, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

Los compuestos de fórmulas (II), (IV), (VII), (VIIa), (VIII), (XII), (IXb), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (IIb), (IVb), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXXIII), y (XXXVII) están disponibles de forma comercial o se pueden obtener siguiendo procedimientos de síntesis convencionales ya conocidos en la técnica.

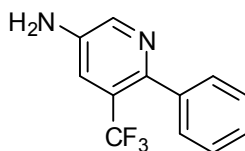
La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para usar en la misma se ilustran por los siguientes Ejemplos (1 a 118) incluyendo los Ejemplos de Preparación (Intermedios 1 a 74) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

Los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H se registraron en un espectrómetro Varian Mercury 200. Los Espectros de Masas de Baja Resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ESI. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil era ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A): inicialmente 0,5 min con 0% de B, luego desde 0% a 95% de B en 6,5 min, y luego 1 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 1 minuto. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 microlitros. Los cromatogramas obtenidos por detección con diodos en línea se recogieron a 210 nM.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Síntesis de Intermedios

Intermedio 1



6-Fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

A. 2-Cloro-3-yodo-5-nitropiridina

Se calentó una mezcla de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (37,60 mmol, 10 g), POCl₃ (86,47 mmol, 7,94 ml) y PCl₅ (48,87 mmol, 10,2 g) a 140°C durante 45 minutos en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió lentamente sobre agua helada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/DCM proporcionando 7,32 g (rendimiento de 69%) del producto esperado.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

B. 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

En un tubo schlenck, se calentó a 70°C durante 3 horas en atmósfera de argón una mezcla de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (17,58 mmol, 5,00 g), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (8,79 mmol, 1,12 ml) y CuI (2,64 mmol, 0,5 g) en DMF (30 ml). Se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (4,40 mmol, 0,6 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre acetato de etilo y agua. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/DCM proporcionando 1,19 g (rendimiento de 30%) del producto esperado.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

C. 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

Se agitó durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (5,25 mmol, 1,19 g), ZnBr₂ (1,05 mmol, 0,200 g) y Pt al 5% (C) (1,58 mmol, 0,31 g) en acetato de etilo (50 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó con etanol caliente. El disolvente se evaporó proporcionando el producto esperado (0,95 g, rendimiento 92%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5,59 (s ancho, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

D. N-(5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

Se calentó a 100°C durante la noche en un tubo cerrado una mezcla de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (2,95 mmol, 0,58 g) y HBr al 30% en ácido acético (6 ml). La mezcla bruta se vertió en hielo-agua, se ajustó el pH a con NaOH acuoso 2N y se extrajo con CHCl_3 .

El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 0,680 g (82% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 281,96 (100,0%), 283,96 (97,3%).

E. N-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante la noche, en atmósfera de argon, una mezcla de N-(5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (2,40 mmol, 0,680 g), ácido fenilborónico (3,22 mmol, 0,392 g), carbonato de cesio (6,87 mmol, 2,238 g) y $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,24 mmol, 0,196 g) en dioxano / agua 3:1 (20 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2 / MeOH proporcionando 0,478 g (71% de rendimiento) del compuesto esperado.

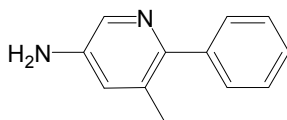
ESI/MS (m/e, %): 280 (100,0%).

F. 6-Fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

A una solución de N-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (1,68 mmol, 0,280 g) en etanol (6 ml) se añadió NaOH acuoso 2N (5 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó, el pH se ajustó a 8 y se extrajo con CHCl_3 . El disolvente se eliminó proporcionando 0,394 g (98% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 238 (100,0%).

Intermedio 2



A. 3-Metil-5-nitro-2-fenilpiridina

En un tubo schlenck, se calentó a 100°C durante 14 horas, en atmósfera de argon una mezcla de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (4,6 mmol, 1,0 g), ácido fenilborónico (4,6 mmol, 0,560 g), $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0,47 mmol, 0,4 g), Cs_2CO_3 (13,8 mmol, 4,5 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (18 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con hexano/acetato de etilo proporcionando 3-metil-5-nitro-2-fenilpiridina (0,95 g, rendimiento 97%) como producto mayoritario.

ESI/MS (m/e, %): 215 $[(M+1)^+, 100]$.

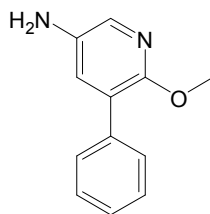
B. 5-Metil-6-fenilpiridin-3-amina

Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 3-metil-5-nitro-2-fenilpiridina (4,43 mmol, 0,95 g) y Pd/C 10% (0,1 g) en etanol (40 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/metanol proporcionando 0,65 g (rendimiento 80%) del producto esperado.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,29 (s, 3H), 6,90 (m, 1H), 7,30- 7,50 (m, 5H), 8,04 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 185 $[(M+1)^+, 100]$.

Intermedio 3



6-Metoxi-5-fenilpiridin-3-amina

A. 5-Nitro-3-fenilpiridin-2-ol

5 En un tubo schlenck, se calentó a 100°C durante 4 horas, en atmósfera de argon una mezcla de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (7,52 mmol, 2 g), ácido fenilborónico (8,28 mmol, 1,01 g), PdCl₂dppf.DCM (0,75 mmol, 0,6 g), Cs₂CO₃ (22,56 mmol, 7,4 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (26 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el producto bruto se suspendió en metanol proporcionando un sólido que se separó por filtración y se secó a vacío durante la noche proporcionando 1,2 g (74% de rendimiento) del producto esperado.

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,31 - 7,54 (m, 3H), 7,61 - 7,76 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 215 [(M-1)⁺, 100].

B. 2-Bromo-5-nitro-3-fenilpiridina

15 Se calentó a 120°C durante 3,5 horas una mezcla de 5-nitro-3-fenilpiridin-2-ol (4,63 mmol, 1 g), POBr₃ (4,74 mmol, 0,45 ml) y PBr₃ (4,71 mmol, 1,4 g). La mezcla bruta se vertió en una mezcla de hielo y agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se evaporó proporcionando 0,8 g (rendimiento 62%) del producto esperado.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,38 - 7,61 (m, 5H), 8,39 (d, J=2,20 Hz, 1H), 9,19 (d, J=2,20 Hz, 1H).

C. 2-Metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina

20 Se calentó a 100°C durante 30 minutos en un microondas, en atmósfera de argon una mezcla de 2-bromo-5-nitro-3-fenilpiridina (0,72 mmol, 0,2 g), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,86 mmol, 0,16 ml), Pd(PPh₃)₄ (0,04 mmol, 0,05 g), K₂CO₃ (2 mmol, 0,28 g) en una mezcla 4:1 de tolueno/metanol (10 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 2-metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina (0,1 g, rendimiento 55%) de un producto inesperado.

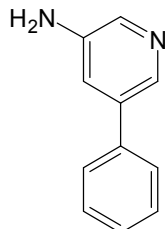
25 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,11 (s, 3H) 7,41 - 7,54 (m, 3H) 7,54 - 7,64 (m, 2H) 8,41 (d, J=2,75 Hz, 1H) 9,07 (d, J=2,75 Hz, 1H).

D. 6-Metoxi-5-fenilpiridin-3-amina

30 Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina (0,43 mmol, 0,1 g) y Pd/C 10% (0,14 mmol, 0,015 g) en etanol (2 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó proporcionando 0,085 g (98% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 201 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 4



A. 2-Cloro-3-yodo-5-nitropiridina

Se calentó a 140°C durante 1h, en atmósfera de argon una mezcla de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (37,6 mmol, 10 g), POCl₃ (86,47 mmol, 7,94 ml) y PCl₅ (48,87 mmol, 10,2 g). La mezcla bruta se vertió en una mezcla de hielo y agua y

se extrajo con DCM. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/diclorometano proporcionando 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (7,32 g, rendimiento 69% del producto esperado).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,91 (d, J=2,47 Hz, 1H) 9,19 (d, J=2,47 Hz, 1H).

5 B. 2-Cloro-5-nitro-3-fenilpiridina

En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante 4 horas, en atmósfera de argón una mezcla de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (1,76 mmol, 0,5 g), ácido fenilborónico (1,94 mmol, 0,24 g), PdCl₂dppf.DCM (0,18 mmol, 0,1 g), Cs₂CO₃ (5,28 mmol, 1,7 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (6,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/diclorometano proporcionando 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina (0,23 g, rendimiento 55% del producto esperado).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,36 - 7,67 (m, 5H) 8,47 (d, J=2,75 Hz, 1H) 9,23 (d, J=2,75 Hz, 1H).

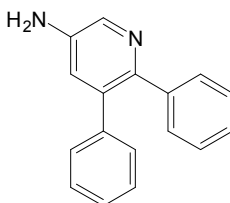
C. 5-Fenilpiridin-3-amina

Se agitó durante 24 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina (0,43 mmol, 0,1 g), KOAc (0,43 mmol, 0,042 g) y Pd/C 10% (0,03 g) en etanol (4 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol proporcionando 5-fenilpiridin-3-amina (0,05 g, rendimiento 69% del producto esperado).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H), 8,09 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 171 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 5



5,6-difenilpiridin-3-amina

25 A. 3-Bromo-5-nitropiridin-2-ol

A una solución de 5-nitropiridin-2-ol (0,06 mol, 8,6 g) en 400 ml de agua a 40°, se añadieron 3,7 ml de Br₂. La mezcla se agitó a 40°C durante 2,5h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío durante la noche proporcionando 12,5 g (93% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,57 (d, 1H) 8,74 (s, 2H).

B. 2,3-Dibromo-5-nitropiridina

Se obtuvo (2,23 g, rendimiento 87%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 2 (etapa B), partiendo de 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol (9,13 mmol, 2 g).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,48 - 8,84 (m, 1 H) 8,94 - 9,31 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 267 [(M-1)⁻, 100].

C. 5-Nitro-2,3-difenilpiridina

Se obtuvo como un producto minoritario (0,2 g) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 2 (etapa A), partiendo de 2,3-dibromo-5-nitropiridina (3,55 mmol, 1 g).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,03 - 7,65 (m, 10H), 8,52 (d, J=2,47 Hz, 1H), 9,49 (d, J=2,47 Hz, 1H).

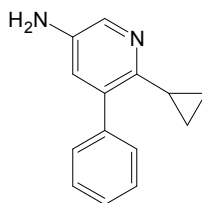
ESI/MS (m/e, %): 277 [(M+1)⁺, 100].

D. 5,6-Difenilpiridin-3-amina

Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 5-nitro-2,3-difenilpiridina (0,74 mmol, 0,21 g) y Pd/C 10% (0,02 g) en metanol (5 ml). El catalizador se separó por filtración y se lavó el sólido concienzudamente con metanol. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,14 g (74% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,79 (s, 2H), 7,04 (d, J=2,75 Hz, 1H), 7,11 - 7,36 (m, 10H), 8,20 (d, J=2,75 Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 247 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 6**6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-amina**A. 2-Ciclopropil-5-nitro-3-fenilpiridina

En un tubo schlenk, se calentó a 100°C durante 16 horas, en atmósfera de argón una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina (descrita en el Intermedio 3 (etapa B)) (1,43 mmol, 0,4 g), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,59 mmol, 0,29 ml), PdCl₂dppf.DCM (0,14 mmol, 0,12 g), Cs₂CO₃ (4,3 mmol, 1,4 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (6,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 2-ciclopropil-5-nitro-3-fenilpiridina (0,06 g, 17% de rendimiento del producto esperado).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,45 - 0,55 (m, 2H), 0,56 - 0,70 (m, 2H), 2,10 - 2,30 (m, 1H), 7,42 - 7,57 (m, 5H), 8,23 - 8,30 (m, 1H), 9,21 - 9,29 (m, 1H).

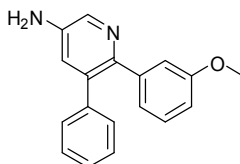
ESI/MS (m/e, %): 241 [(M+1)⁺, 100].

B. 6-Ciclopropil-5-fenilpiridin-3-amina

Se calentó a 80°C durante 1 hora una mezcla de 2-ciclopropil-5-nitro-3-fenilpiridina (0,25 mmol, 0,06 g) y SnCl₂.H₂O (0,89 mmol, 0,2 g) en etanol (2 ml). El disolvente se evaporó y el residuo bruto se disolvió en agua. La solución se neutralizó con solución acuosa 6N de NaOH y se extrajo con diclorometano. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol proporcionando 6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-amina (0,03 g, 57% de rendimiento del producto esperado).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,61 - 0,92 (m, 2H), 0,89 - 1,10 (m, 2H), 1,78 - 2,12 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 6,87 (d, J=2,75 Hz, 1H), 7,31 - 7,57 (m, 5H), 7,78 - 8,15 (m, J=2,75 Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 211 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 7 (procedimiento 1)**6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-amina**A. 3-bromo-2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina

Se obtuvo (1,15 g, 39% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 2 (etapa A) partiendo de 2,3-dibromo-5-nitropiridina (descrita como Intermedio 5 (etapa B)) (9,33 mmol, 2,630 g) y ácido 3-metoxifenilborónico (9,33 mmol, 1,42 g).

ESI/MS (m/e, %): 309 [(M+1)⁺, 100], 311 [(M+1)⁺, 80]

B. 2-(3-Metoxifenil)-5-nitro-3-fenilpiridina

Se obtuvo (0,257 g, 87% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 2 (etapa A) partiendo de 3-bromo-2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina (0,97 mmol, 0,300 g) y ácido fenilborónico (1,07 mmol, 0,130 g).

ESI/MS (m/e, %): 307 [(M+1)⁺, 100].

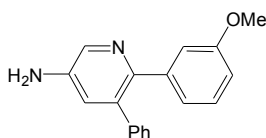
5 C. 6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-amina

Se obtuvo (0,160 g, 69% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 5 (etapa D) partiendo de 2-(3-metoxifenil)-5-nitro-3-fenilpiridina (0,84 mmol, 0,257 g).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,60 (s, 3H), 6,73-6,76 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 8,18-8,20 (m, 1H).

10 ESI/MS (m/e, %): 277 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 7 (procedimiento 2)



6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-amina

A. 2,3-dibromo-5-nitropiridina

15 Se calentó a 120°C durante 3,5h una mezcla de 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol, POBr₃ y PBr₃. La mezcla bruta se vertió en una mezcla de hielo y agua y se extrajo con DCM. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 2,63 g (rendimiento 73%) del producto esperado.

δ RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 8,95 (s, 1H), 9,18 (s, 1H)

20 B. 3-Bromo-2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina

Se obtuvo (1,15 g, rendimiento 40%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,3-dibromo-5-nitropiridina (9,33 mmol, 2,63 g), ácido 3-metoxifenilborónico (9,33 mmol, 1,42 g).

δ RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 3,80 (s, 3H), 7,09-7,12 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,42-7,47 (t, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

25 ESI/MS (m/e, %): 309 [(M+1)⁺, 100], 311[(M+1)⁺, 98].

C. 2-(3-Metoxifenil)-5-nitro-3-fenilpiridina

Se obtuvo (0,258 g, rendimiento 87%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 3-bromo-2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina (0,97 mmol, 0,300 g), ácido fenilborónico (1,07 mmol, 0,130 g).

30 δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,64 (s, 3H), 6,89-6,99 (m, 3H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 307 [(M+1)⁺, 100].

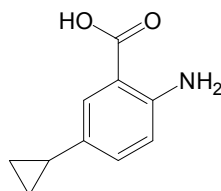
D. 6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-amina

35 Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-(3-metoxifenil)-5-nitro-3-fenilpiridina (0,84 mmol, 0,257 g) y Pd al 10%/C (0,08 mmol, 0,009 g) en etanol (5 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de DCM/metanol proporcionando 0,160 g (rendimiento 69%) del producto esperado.

δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,60 (s, 3H), 3,91 (s ancho, 2H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,81-6,83 (t, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07-7,12 (t, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 4H), 8,18 (s, 1H).

40 ESI/MS (m/e, %): 277 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 8

**Ácido 2-amino-5-ciclopropilbenzoico****A. 2-Amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo**

5 En un tubo schlenck, se calentó durante 2 horas a 100°C, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (43,47 mmol, 10 g), ácido ciclopropilborónico (112,92 mmol, 9,700 g), K_3PO_4 (144,16 mmol, 30,6 g), $Pd(AcO)_2$ (3,47 mmol, 0,780 g), $P(Cy)_3$ (7,85 mmol, 2,2 g) en tolueno (170 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó y se evaporó proporcionando 7,34 g (rendimiento 77%) del producto esperado.

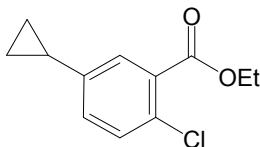
10 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,48 - 0,66 (m, 2H) 0,75 - 0,95 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,59 (d, $J=8,50$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=8,50$, 2,15 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 192 [(M+1)⁺, 87].

B. Ácido 2-amino-5-ciclopropilbenzoico

15 A una solución del Intermedio 36 (24,58 mmol, 4,70 g) en una mezcla 8:1 de MeOH/THF (225 ml) se añadió una solución (150 mmol, 75 ml) de NaOH 2N acuoso y la mezcla se calentó a 60°C durante 15 horas. El disolvente orgánico se evaporó, la fase acuosa se acidificó hasta pH 5 y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó proporcionando 3,93 g (rendimiento 83%) del producto esperado.

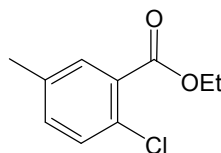
ESI/MS (m/e, %): 178 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 9**20 2-Cloro-5-ciclopropilbenzoato de etilo**

25 En un tubo schlenck, se calentó durante 2 horas a 110°C, en atmósfera de argón, una mezcla de 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo (7,60 mmol, 2 g), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,59 mmol, 1,3 g), Cs_2CO_3 (18,97 mmol, 6,18 g), $PdCl_2dppf \cdot CH_2Cl_2$ (0,76 mmol, 0,620 g) en dioxano (70 ml) y agua (15 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla se extrajo entre acetato de etilo y agua. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo y proporcionando 1,5 g (rendimiento 92%) del producto esperado.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,67-0,71 (t, 3H), 0,97-1,01 (m, 2H), 1,38-1,43 (t, 3H), 1,85-1,91 (m, 1H), 4,36-4,43 (c, 2H), 7,07-7,10 (d, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,49 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 225 [(M+1)⁺, 100].

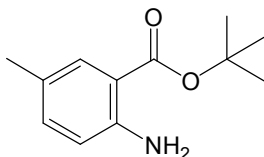
30 Intermedio 10**2-Cloro-5-metilbenzoato de etilo**

35 A una solución de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico (7,62 mmol, 1,30 g) en etanol (16 ml), se añadió H_2SO_4 (35 mmol, 1,82 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se disolvió en agua. La solución se neutralizó con solución acuosa 6N de NaOH y se extrajo con $CHCl_3$. La fase orgánica se evaporó proporcionando 1,46 g (rendimiento 96%) del producto esperado.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,40 (c, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,61 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 199 $[(\text{M}+1)^+]$, 100].

Intermedio 11



5

2-Amino-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

A. Ácido 5-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico

En un matraz redondo de tres bocas, sobre anhídrido trifluoroacético (283,0 mmol, 40 ml), se añadió ácido 2-amino-5-metilbenzoico (39,69 mmol, 6 g) en porciones a una temperatura de 20°C a 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió lentamente agua a una temperatura inferior a 30°C enfriando el matraz externamente con hielo. El sólido formado se separó por filtración y se secó a vacío durante la noche proporcionando 9,51 g (rendimiento 91%).

10

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,41 (s, 2H), 7,50-7,53 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H), 11,89 (s ancho, 1H).

B. 5-Metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 5-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (20,23 mmol, 5,0 g) en tolueno (40 ml) se añadió gota a gota 1,1-di-*terc*-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (80,92 mmol, 19,40 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/MeOH proporcionando 6,01 g (rendimiento 98%) del producto esperado.

20

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,63 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,51-8,54 (d, 1H), 12,36 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 304 $[(\text{M}+1)^+]$, 100].

C. 2-Amino-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se enfrió con un baño de agua-hielo una suspensión de 5-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de *terc*-butilo (19,78 mmol, 6,0 g) en etanol (19 ml). Se añadió en porciones NaBH_4 (39,57 mmol, 1,50 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (40 ml) lentamente y se evaporó. El sólido se disolvió con CHCl_3 y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó proporcionando 3,73 g (rendimiento 91%) del producto esperado.

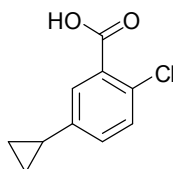
25

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,59 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 5,52 (s ancho, 2H), 6,56-6,59 (d, 1H), 7,05-7,08 (d, 1H), 7,60 (s, 1H).

30

ESI/MS (m/e, %): 208 $[(\text{M}+1)^+]$, 100].

Intermedio 12



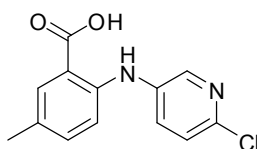
Ácido 2-cloro-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (9,6 g, 91% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 8 (etapa B) partiendo del Intermedio 9 (50 mmol, 16,4 g).

35

ESI/MS (m/e, %): 197 $[(\text{M}+1)^+]$, 100].

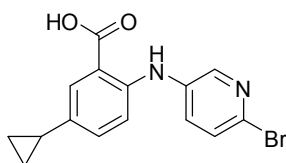
Intermedio 13

**Ácido 2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

Se calentó a 130°C durante 16 horas, en atmósfera de argón, una mezcla de 6-cloropiridin-3-amina (11,67 mmol, 1,5 g) y ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (23,34 mmol, 5,02 g), Cu (1,17 mmol, 0,1 g), Cu₂O (0,58 mmol, 0,1 g) y K₂CO₃ (23,34 mmol, 3,2 g) en 1,2-dimetoxietano (15 ml). Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de Celite. Se añadió solución acuosa 2N de HCl hasta pH 6 y el sólido formado se separó por filtración. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con mezclas de DCM/MeOH proporcionando 1,40 g (rendimiento 46%).

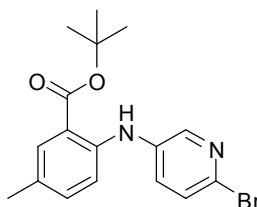
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,24 (s, 3H), 7,16-7,19 (d, 1H), 7,25-7,27 (d, 1H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 9,45 (s ancho, 1H).

10 ESI/MS (m/e, %): 263 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 14**Ácido 2-(6-bromopiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico**

Se obtuvo (0,680 g, 6% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 13 partiendo de 6-bromopiridin-3-amina (28,90 mmol, 5 g) e Intermedio 12 (34,68 mmol, 6,82 g).

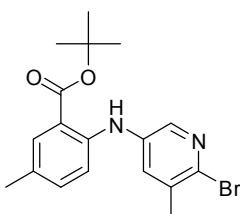
ESI/MS (m/e, %): 333 [(M+1)⁺, 100], 335[(M+1)⁺, 97].

Intermedio 15**2-(6-Bromopiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo**

20 En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante 3 horas una mezcla de 2-amino-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (2,89 mmol, 0,600 g), 2-bromo-5-yodopiridina (2,89 mmol, 0,822 g), BINAP (0,29 mmol, 0,096 g), Pd₂(dba)₃ (0,14 mmol, 0,132 g) y NaO^tBu (5,79 mmol, 0,556 g) en tolueno (15 ml). Se añadieron a la reacción bruta agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con más acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (Biotage 40S, SiO₂, hexano: acetato de etilo desde 0% a 10%) proporcionando 0,422 g (rendimiento 40%) del producto esperado.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,61 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363 [(M+1)⁺, 100].

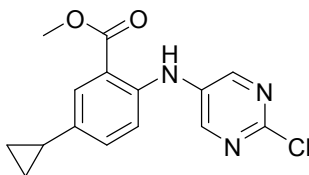
Intermedio 16

2-(6-Bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

Se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 15 partiendo del Intermedio 11 (3,30 mmol, 0,683 g) y 2-bromo-5-yodo-3-metilpiridina (3,30 mmol, 0,982 g). Después de purificación se obtuvieron 0,552 g (rendimiento 44%) del producto esperado.

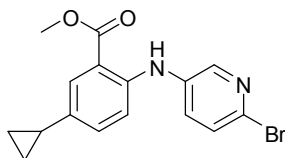
5 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 7,11-7,21 (m, 2H), 7,39 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,14 (d, $J=2,73$ Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 377,379 $[(M+1)^+]$, 90].

Intermedio 17**10 2-(2-Cloropirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo**

En un tubo schlenck, se calentó a 100°C durante la noche una mezcla de 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo (descrito en el Intermedio 8 (etapa A)) (26,15 mmol, 5 g), 5-bromo-2-cloropirimidina (26,93 mmol, 5,21 g), Xantphos (1,07 mmol, 0,6 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,07 mmol, 0,6 g) y Cs_2CO_3 (36,65 mmol, 11,9 g) en dioxano (210 ml). Se añadieron a la reacción bruta agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con más acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa (agua: MeOH/AcN 1:1 desde 0% a 100%) proporcionando 6 g (60% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 304 $[(M+1)^+]$, 90].

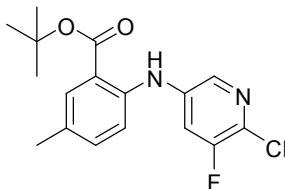
Intermedio 18

20

2-(6-Bromopiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

Se obtuvo (0,155 g, 43% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 15 partiendo de 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo (descrito en el Intermedio 8 (etapa A)) (1,05 mmol, 0,200 g), 2-bromo-5-yodopiridina (1,05 mmol, 0,297 g) y Cs_2CO_3 (2,09 mmol, 0,682 g) en lugar de NaO^tBu .

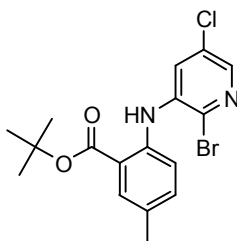
25 ESI/MS (m/e, %): 347 $[(M+1)^+]$, 100], 349 $[(M+1)^+]$, 97]

Intermedio 19**2-(6-Cloro-5-fluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo**

30 Se obtuvo (0,721 g, 51% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 18 partiendo del Intermedio 11 (2,77 mmol, 0,573 g) y 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (2,77 mmol, 0,582 g).

ESI/MS (m/e, %): 337 $[(M+1)^+]$, 100], 339 $[(M+1)^+]$, 32]

Intermedio 20



2-(2-Bromo-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

A. 2-(2-Óxido-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

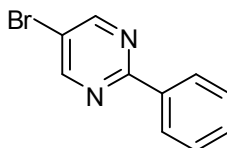
Se obtuvo (1,36 g, 44% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 17 partiendo del Intermedio 11 (8,54 mmol, 1,77 g) y 1-óxido de 3,5-dicloropiridina (10,25 mmol, 1,68 g).

ESI/MS (m/e, %): 336 [(M+1)⁺, 100]

B. 2-(2-Bromo-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

A una solución de 2-(2-óxido-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (1,79 mmol, 0,6 g) en DCM (50 ml), se añadió en porciones POBr₃ (4,53 mmol, 1,300 g). La mezcla se llevó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla bruta se vertió en una mezcla de agua, hielo y NaHCO₃-K₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y toda la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,070 g (10% de rendimiento) de 2-(2-bromo-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (20A) y 0,060 g (9% de rendimiento) de 2-(6-bromo-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (20B).

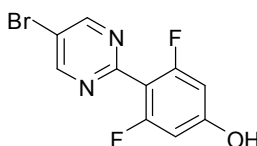
15 Intermedio 21



Se calentó a 110°C durante la noche en un horno de microondas una mezcla de 5-bromo-2-yodopirimidina (1,76 mmol, 0,500 g), ácido fenilborónico (1,93 mmol, 0,235 g), solución acuosa 2M de K₂CO₃ (4,40 mmol, 2,2 ml), Pd(PPh₃)₄ (0,18 mmol, 0,203 g) en dioxano (10 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,329 g (rendimiento 65%) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 235 [(M+1)⁺, 100], 237 [(M+1)⁺, 97].

Intermedio 22



25 4-(5-Bromopirimidin-2-il)-3,5-difluorofenol

A. 5-Bromo-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirimidina

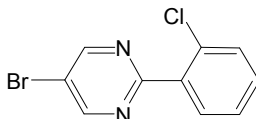
En un matraz redondo de tres bocas, se añadió una solución de n-BuLi (9,13 mmol, 3,65 ml) en THF (2,5M) a una mezcla de 1,3-difluoro-5-metoxibenceno (8,39 mmol, 0,98 ml) en THF (40 ml) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó hasta -50°C. Se añadió gota a gota una solución de ZnCl₂ (9,13 mmol, 18,3 ml) en THF (0,5M) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadieron, respectivamente, una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (7,02 mmol, 2,0 g) en THF (5 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,70 mmol, 0,81 g) y la mezcla bruta se calentó a 40°C durante la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,89 g (39% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 301 [(M+1)⁺, 100], 303 [(M+1)⁺, 97].

B. 4-(5-Bromopirimidin-2-il)-3,5-difluorofenol

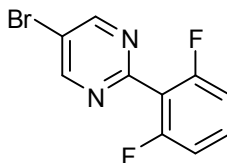
A una solución de 5-bromo-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirimidina (0,887 g, 2,95 mmol) en DCM a 0°C, se añadió gota a gota una solución de BBr₃ (1M en DCM) (22 ml, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Esta mezcla se vertió entonces sobre MeOH frío y se añadió lentamente NaHCO₃ sólido hasta pH=4-5. La suspensión obtenida se filtró y el filtrado se evaporó. El sólido obtenido se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró dando el compuesto deseado como un sólido blanco (0,817 g, 85% de rendimiento).

ESI/MS (m/e, %): 287 [(M+1)⁺, 100], 289 [(M+1)⁺, 97].

Intermedio 23**5-Bromo-2-(2-clorofenil)pirimidina**

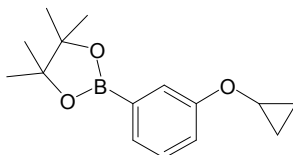
Se obtuvo (0,400 g, rendimiento 69%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 21, partiendo de 5-bromo-2-yodopirimidina (2,14 mmol, 0,61 g), ácido 2-clorofenilborónico (2,37 mmol, 0,37 g).

ESI/MS (m/e, %): 269 [(M+1)⁺, 48], 271 [(M+1)⁺, 100], 273 [(M+1)⁺, 23].

Intermedio 24

En un matraz redondo de tres bocas, se añadió una solución de n-BuLi (7,3 ml) en THF (2,5M) a una mezcla de 1,3-difluorobenceno (11,59 mmol, 2,14 ml) en THF (45 ml) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó hasta -50°C. Se añadió gota a gota una solución de ZnCl₂ (11,5 ml) en THF (1M) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadieron, respectivamente, una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (10,53 mmol, 3,0 g) en THF (5 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,74 mmol, 0,85 g) y la mezcla bruta se calentó a 40°C durante la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de agua-MeOH/AcN proporcionando 1,376 g (rendimiento 49%) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 271 [(M+1)⁺, 100], 273 [(M+1)⁺, 98]

Intermedio 25**2-(3-Ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**A. 1-Bromo-3-ciclopropoxibenceno

Se calentó a 180°C durante 8 horas en un horno de microondas una mezcla de 3-bromofenol (4,80 mmol, 0,83 g), bromociclopropano (27,71 mmol, 2,22 ml), K₂CO₃ (23,15 mmol, 3,2 g) en DMF (18 ml). Se añadieron agua y éter dietílico y la fase orgánica se evaporó proporcionando 0,85 g del producto esperado.

B. Ácido 3-ciclopropoxifenilborónico

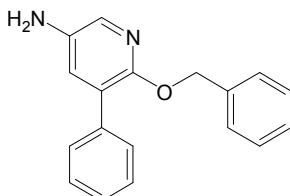
Se calentó a 130°C durante 45 minutos, en atmósfera de argón en un horno de microondas una mezcla de 1-bromo-3-ciclopropoxibenceno (1,36 mmol, 0,289 g), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,11 mmol, 0,321 mmol), PdCl₂dppf.DCM (0,14 mmol, 0,112 g), KAcO (6,11 mmol, 0,600 g) en DMSO (3 ml). Se añadió acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con agua y se evaporó. La mezcla bruta se purificó por

fase inversa usando un sistema de gradiente de agua/AcN/MeOH proporcionando 0,090 g (rendimiento 23%) del producto esperado.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,8 (m, 4H), 1,3 (s, 12H), 3,8 (m, 1H), 7,1 (dd, $J=7,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,5 (d, $J=2,0$ Hz, 1H).

5 ESI/MS (m/e, %): 260 $[(M+1)^+, 100]$

Intermedio 26



6-(Benciloxi)-5-fenilpiridin-3-amina

A. 2-(Benciloxi)-3-yodo-5-nitropiridina

10 Se añadieron 2,5 ml de (bromometil)benceno y 5,1 g de Ag_2CO_3 a una solución de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (0,011 mol, 3 g) en 30 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 70°C durante 6h. El producto bruto se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó proporcionando 3,6 g (rendimiento 90%) del producto esperado.

15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,56 (s, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 8,84 (d, 1H), 9,03 (d, 1H).

B. 2-(Benciloxi)-5-nitro-3-fenilpiridina

Se obtuvo (0,3 g, rendimiento 70%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 2 (etapa A), partiendo de 2-(benciloxi)-3-yodo-5-nitropiridina (1,4 mmol, 0,5 g).

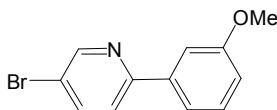
20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,59 (s, 2 H) 7,29 - 7,53 (m, 8 H) 7,54 - 7,72 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,24 (m, 1 H).

C. 6-(Benciloxi)-5-fenilpiridin-3-amina

Se añadieron 0,1 ml de HCl 35% y 0,27 g de Fe a una solución de 2-(benciloxi)-5-nitro-3-fenilpiridina (0,98 mmol, 0,3 g) en 10 ml de etanol. La mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas. El producto bruto se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó, se añadió acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 4% de NaHCO_3 , agua y salmuera. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con mezclas de DCM/MeOH proporcionando 0,22 g (rendimiento 79%) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 277 $[(M+1)^+, 100]$.

Intermedio 27

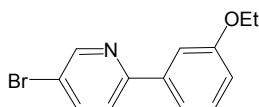


30 5-Bromo-2-(3-metoxifenil)piridina

En un tubo schlenck, se calentó a 100°C durante 14 horas una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,11 mmol, 0,500 g), ácido 3-metoxifenilborónico (2,11 mmol, 0,321 g), PdCl_2dppf .DCM (0,21 mmol, 0,172 g), Cs_2CO_3 (6,33 mmol, 2,063 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (14,5 ml), en atmósfera de argón. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 5-bromo-2-(3-metoxifenil)piridina (0,242 g, rendimiento 43%) como producto mayoritario y 2-bromo-5-(3-metoxifenil)piridina (0,039 g) como producto minoritario.

35 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3,89 (s, 3H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,35-7,40 (t, 1H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,73 (s, 1H).

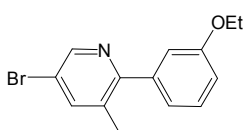
ESI/MS (m/e, %): 264 $[(M+1)^+, 100]$, 266 $[(M+1)^+, 97]$.

Intermedio 28**5-Bromo-2-(3-etoxifenil)piridina**

5 Se obtuvo (0,977 g, rendimiento 45%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromopiridina (8,44 mmol, 2,0 g), ácido 3-etoxifenilborónico (8,44 mmol, 1,40 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,43-1,47 (t, 3H), 4,09-4,16 (c, 2H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,34-7,40 (t, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,60-7,63 (d, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,73 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 278 [(M+1) $^+$, 100], 280 [(M+1) $^+$, 97].

Intermedio 29

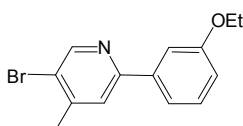
10

5-Bromo-2-(3-etoxifenil)-3-metilpiridina

Se obtuvo (1,30 g, rendimiento 37%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (11,96 mmol, 3,0 g), ácido 3-etoxifenilborónico (11,96 mmol, 1,98 g).

15 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,43-1,47 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,06-4,13 (c, 2H), 6,92-6,95 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,09-7,12 (d, 1H), 7,34-7,40 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

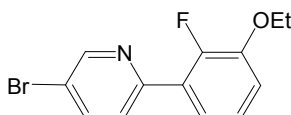
ESI/MS (m/e, %): 292 [(M+1) $^+$, 100], 294 [(M+1) $^+$, 97].

Intermedio 30**5-Bromo-2-(3-etoxifenil)-4-metilpiridina**

20 Se obtuvo (1,14 g, rendimiento 49%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (7,97 mmol, 2,0 g), ácido 3-etoxifenilborónico (7,97 mmol, 1,32 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,42-1,46 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,08-4,15 (c, 2H), 6,94-6,97 (dd, 1H), 7,32-7,38 (t, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 292 [(M+1) $^+$, 100], 294 [(M+1) $^+$, 97].

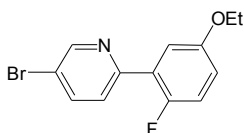
25 **Intermedio 31****5-Bromo-2-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridina**

Se obtuvo (1,18 g, rendimiento 47%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromopiridina (8,44 mmol, 2,0 g), ácido 3-etoxi-2-fluorofenilborónico (8,43 mmol, 1,55 g).

30 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,48 (t, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,03 (td, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 296 [(M+1) $^+$, 100].

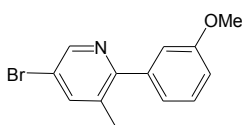
Intermedio 32

**5-Bromo-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridina**

Se obtuvo (1,18 g, rendimiento 47%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromopiridina (8,44 mmol, 2,0 g), ácido 5-etoxi-2-fluorofenilborónico (8,43 mmol, 1,55 g).

5 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,42 (t, 3H), 4,08 (c, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,07 (td, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H).

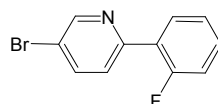
ESI/MS (m/e, %): 296 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

Intermedio 33**10 5-Bromo-2-(3-metoxifenil)-3-metilpiridina**

Se obtuvo (1,00 g, rendimiento 23%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (15,94 mmol, 4,0 g), ácido 3-metoxifenilborónico (15,93 mmol, 2,42 g).

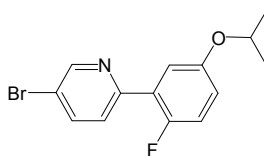
δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2,35 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,96 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

15 ESI/MS (m/e, %): 278 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

Intermedio 34**5-Bromo-2-(2-fluorofenil)piridina**

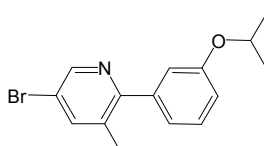
20 Se obtuvo (0,534 g, rendimiento 50%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromopiridina (4,22 mmol, 1,0 g), ácido 2-fluorofenilborónico (4,22 mmol, 2,42 g).

ESI/MS (m/e, %): 252 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

Intermedio 35**5-Bromo-2-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridina**

25 Se obtuvo (0,600 g, rendimiento 45%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromopiridina (4,22 mmol, 1,0 g), ácido 2-fluoro-5-isopropoxifenilborónico (4,22 mmol, 0,836 g).

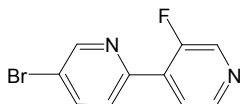
ESI/MS (m/e, %): 310 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

Intermedio 36

5-Bromo-2-(3-isopropoxifenil)-3-metilpiridina

Se obtuvo (0,731 g, rendimiento 45%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2,5-dibromopiridina (4,22 mmol, 1,0 g), ácido 2-fluoro-5-isopropoxifenilborónico (4,22 mmol, 0,836 g).

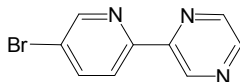
ESI/MS (m/e, %): 306 [(M+1)⁺, 100].

5 Intermedio 37**5-Bromo-3'-fluoro-2,4'-bipiridina**

En un tubo schlenck, se calentó a 130°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,11 mmol, 0,500 g), 3-fluoro-4-(tributilestannil)piridina (2,32 mmol, 0,896 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,21 mmol, 0,148 g), CuI (0,43 mmol, 0,080 g) en DMF (5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de DCM/metanol proporcionando 0,330 g (rendimiento 62%) del producto esperado.

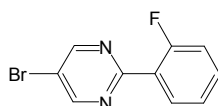
δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,82-7,85 (d, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 8,54-8,59 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 253 [(M+1)⁺, 100].

15 Intermedio 38**2-(5-Bromopiridin-2-il)pirazina**

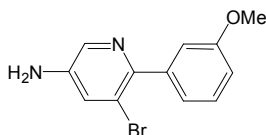
Se obtuvo (0,310 g, rendimiento 60%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 37, partiendo de 2,5-dibromopiridina (2,11 mmol, 0,5 g), 2-(tributilestannil)pirazina (2,32 mmol, 0,857 g).

ESI/MS (m/e, %): 236 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 39**5-Bromo-2-(2-fluorofenil)pirimidina**

Se calentó a 110°C durante la noche en un horno de microondas una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (2,58 mmol, 0,500 g), ácido 2-fluorofenilborónico (3,87 mmol, 0,542 g), solución acuosa 2M de K₂CO₃ (7,76 mmol, 3,9 ml), Pd(PPh₃)₄ en dioxano (12 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,466 g (rendimiento 56%) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 253 [(M+1)⁺, 100], 255 [(M+1)⁺, 97].

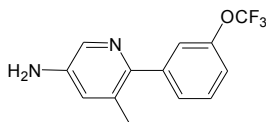
30 Intermedio 40**5-Bromo-6-(3-metoxifenil)piridin-3-amina**

Se agitó durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla del Intermedio 16B (0,84 mmol, 0,257 g), ZnBr₂ (0,17 mmol, 0,038 g) y Pt/C 10% (0,08 mmol, 0,016 g) en acetato de etilo (5 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de DCM/metanol y proporcionando 0,170 g (rendimiento 73%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3,86 (s, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 279 $[(\text{M}+1)^+]$, 100, 281 $[(\text{M}+1)^+]$, 100.

Intermedio 41



5

5-Metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-amina

A. 3-Metil-5-nitro-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridina

Se obtuvo (1,25 g, rendimiento 91%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (4,61 mmol, 1,0 g), ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (4,61 mmol, 0,95 g).

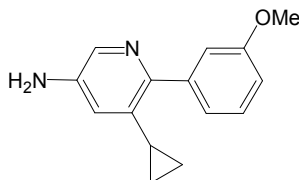
10 ESI/MS (m/e, %): 299 $[(\text{M}+1)^+]$, 100.

B. 5-Metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-amina

Se obtuvo (0,890 g, rendimiento 79%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 7 (procedimiento 2) (etapa D), partiendo de 3-metil-5-nitro-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridina (4,19 mmol, 1,25 g).

15 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2,29 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 8,02 (s, 1H).

Intermedio 42.



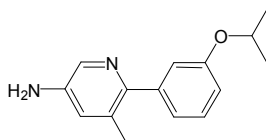
5-Ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-amina

20 Se obtuvo (0,1 g, rendimiento 68%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 5-bromo-6-(3-metoxifenil)piridin-3-amina (Intermedio 40) (0,61 mmol, 0,172 g), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,68 mmol, 0,123 ml).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,65-0,69 (m, 2H), 0,91-0,95 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,88-6,92 (dd, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,30-7,35 (t, 1H), 7,98 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 241 $[(\text{M}+1)^+]$, 100.

25 Intermedio 43



6-(3-Isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-amina

A. 2-(3-isopropoxifenil)-3-metil-5-nitropiridina

30 Se obtuvo (1,03 g, rendimiento 82%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (4,61 mmol, 1,0 g), ácido 3-isopropoxifenilborónico (4,61 mmol, 0,83 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,39 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 4,61-4,65 (m, 1H), 7,00-7,03 (d, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,38-7,43 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

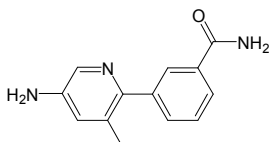
ESI/MS (m/e, %): 273 $[(\text{M}+1)^+]$, 100.

B. 6-(3-Isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-amina

Se obtuvo (0,660 g, rendimiento 72%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 7 (procedimiento 2) (etapa D), partiendo de 2-(3-isopropoxifenil)-3-metil-5-nitropiridina (3,78 mmol, 1,03 g).

5 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,34 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,57-4,63 (m, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 8,02 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 243 [(M+1) $^+$, 100].

Intermedio 44**3-(5-Amino-3-metilpiridin-2-il)benzamida****10 A. 3-(3-Metil-5-nitropiridin-2-il)benzamida**

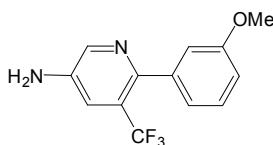
Se obtuvo (0,225 g, rendimiento 95%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (0,92 mmol, 0,200 g), ácido 3-carbamoilfenilborónico (0,92 mmol, 0,152 g).

ESI/MS (m/e, %): 258 [(M+1) $^+$, 100].

B. 3-(5-Amino-3-metilpiridin-2-il)benzamida

15 Se obtuvo (0,135 g, rendimiento 65%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 7 (procedimiento 2) (etapa D), partiendo de 3-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)benzamida (0,913 mmol, 0,235 g).

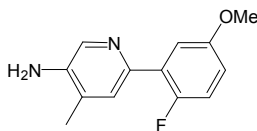
ESI/MS (m/e, %): 228 [(M+1) $^+$, 100].

Intermedio 45**20 6-(3-Metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina**

Se obtuvo (0,077 g, rendimiento 28%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo del Intermedio 60 (1,02 mmol, 0,200 g), ácido 3-metoxifenilborónico (1,22 mmol, 0,185 g) en el horno de microondas durante 60 minutos.

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3,85 (s, 3H), 6,94-7,06 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 2H), 8,25-8,29 (m, 2H).

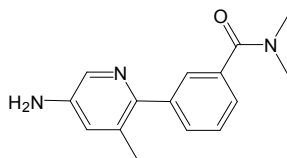
25 ESI/MS (m/e, %): 269 [(M+1) $^+$, 100].

Intermedio 46**6-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-amina**

30 Se obtuvo (1,225 g, rendimiento 76%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 6-cloro-4-metilpiridin-3-amina (7,01 mmol, 1,000 g), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (7,01 mmol, 1,191 g).

ESI/MS (m/e, %): 233 [(M+1) $^+$, 100].

Intermedio 47



3-(5-Amino-3-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

A. N,N-Dimetil-3-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)benzamida

Se obtuvo (0,620 g, rendimiento 94%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (2,30 mmol, 0,500 g), ácido 3-(dimetil-carbamoyl)fenilborónico (2,33 mmol, 0,450 g).

ESI/MS (m/e, %): 286 [(M+1)⁺, 100].

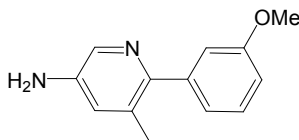
B. 3-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

Se obtuvo (0,440 g, rendimiento 75%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 7 (procedimiento 2) (etapa D), partiendo de N,N-dimetil-3-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)benzamida (2,30 mmol, 0,657 g).

10 δ RMN de ¹H (CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,37-7,53 (m, 4H), 8,02 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 256 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 48



15 6-(3-Metoxifenil)-5-metilpiridin-3-amina

A. 2-(3-Metoxifenil)-3-metil-5-nitropiridina

Se obtuvo (2,43 g, rendimiento 72%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (13,82 mmol, 3,0 g), ácido 3-metoxifenilborónico (13,82 mmol, 2,10 g).

20 δ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 2,51 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,93 - 7,20 (m, 3 H), 7,31 - 7,52 (m, 1 H), 8,39 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 9,33 (d, J=3,12 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 245 [(M+1)⁺, 95].

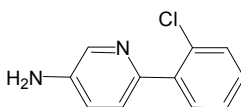
B. 6-(3-Metoxifenil)-5-metilpiridin-3-amina

Se obtuvo (2,12 g, rendimiento 100%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 7 (procedimiento 2) (etapa D), partiendo de 2-(3-metoxifenil)-3-metil-5-nitropiridina (9,83 mmol, 2,40 g).

25 δ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 2,29 (s, 3H), 3,50 - 3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,89 (d, J=2,73 Hz, 2H), 6,94 - 7,13 (m, 2H), 7,17 - 7,44 (m, 1H), 8,02 (d, J=2,34 Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 215 [(M+1)⁺, 95].

Intermedio 49



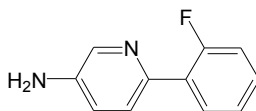
30 6-(2-Clorofenil)piridin-3-amina

Se obtuvo (0,900 g, rendimiento 76%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 5-bromopiridin-2-amina (5,78 mmol, 1,0 g), ácido 2-clorofenilborónico (6,94 mmol, 1,08 g).

δ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 3,80 (s, 2H), 7,03-7,07 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,56-7,59 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 205 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 50

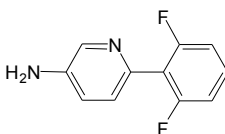


6-(2-Fluorofenil)piridin-3-amina

- 5 Se obtuvo (0,210 g, rendimiento 31%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 39, partiendo de 6-cloropiridin-3-amina (3,50 mmol, 0,45 g), ácido 2-fluorofenilborónico (6,94 mmol, 0,97 g).

ESI/MS (m/e, %): 189 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 51



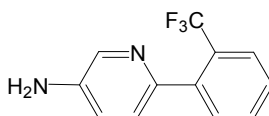
10 6-(2,6-Difluorofenil)piridin-3-amina

En un matraz redondo de tres bocas, se añadió una solución de n-BuLi (10,2 ml) en THF (2,5M), a una mezcla de 1,3-difluorobenceno (23,24 mmol, 2,29 ml) en THF (30 ml) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó hasta -50°C. Se añadió gota a gota una solución de ZnCl₂ (51 ml) en THF (0,5M) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadieron una solución de 6-bromopiridin-3-amina (11,56 mmol, 2,0 g) en THF (20 ml) y Pd(PPh₃)₄ (1,16 mmol, 1,3 g), respectivamente y la mezcla bruta se calentó a 40°C durante la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de agua-MeOH/AcN proporcionando 0,72 g (rendimiento 30%) del producto esperado.

- 20 δ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 3,83 (s, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,06-7,09 (d, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 8,24 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 207 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 52

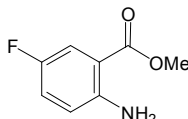


6-(2-(Trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

- 25 Se obtuvo (2,05 g, rendimiento 59%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 27, partiendo de 6-bromopiridin-3-amina y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico.

SI/MS (m/e, %): 239 [(M+1)⁺, 100].

Intermedio 53



30 2-Amino-5-fluorobenzoato de metilo

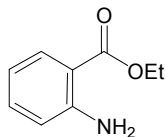
Se calentó a 100°C durante la noche una solución de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (9,29 mmol, 1,440 g) en una mezcla de HCl/MeOH (3N, 30 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre DCM y solución acuosa saturada de K₂CO₃. La fase orgánica se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO₂ con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,650 g (rendimiento 42%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): 3,9 (s, 3H), 5,6 (s, 2H), 6,6 (dd, $J=9,0, 4,7$ Hz, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,5 (dd, $J=9,8, 3,1$ Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 170 $[(M+1)^+, 100]$.

Intermedio 54

5



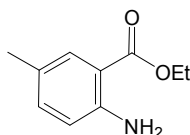
2-Aminobenzoato de etilo

10

Se añadió H_2SO_4 (45 mmol, 2,5 ml) a una solución de ácido 2-aminobenzoico (7,29 mmol, 1,0 g) en etanol (20 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se disolvió en agua. La solución se neutralizó con solución acuosa 6N de NaOH y se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se evaporó proporcionando 0,939 g (rendimiento 78%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,38 (t, 3H), 4,33 (c, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,61-6,66 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,88 (d, 1H).

Intermedio 55



15 2-Amino-5-metilbenzoato de etilo

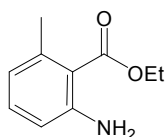
Se obtuvo (5,83 g, rendimiento 88%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 54, partiendo de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (151,16 mmol, 5,58 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,38 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,33 (c, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H).

20

ESI/MS (m/e, %): 180 $[(M+1)^+, 100]$.

Intermedio 56



2-Amino-6-metilbenzoato de etilo

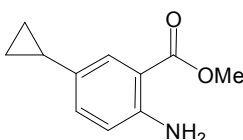
25

Se obtuvo (0,342 g, rendimiento 12%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 55, ácido partiendo de 2-amino-6-metilbenzoico (13,23 mmol, 2 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,37-1,42 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,33-4,41 (c, 2H), 5,08 (s ancho, 2H), 6,52-6,54 (m, 2H), 7,05-7,10 (t, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 180 $[(M+1)^+, 100]$.

Intermedio 57



30

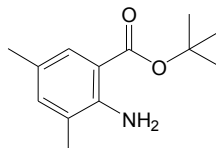
2-Amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo

En un tubo schlenck, se calentó durante 2 horas a 100°C, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (43,47 mmol, 10 g), ácido ciclopropilborónico (112,92 mmol, 9,700 g), K_3PO_4 (144,16 mmol, 30,6 g), $Pd(AcO)_2$ (3,47 mmol, 0,780 g), $P(Cy)_3$ (7,85 mmol, 2,2 g) en tolueno (170 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó y se evaporó proporcionando 7,34 g (rendimiento 77%) del producto esperado.

δ RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,48 - 0,66 (m, 2H) 0,75 - 0,95 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,59 (d, $J=8,50$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=8,50$, 2,15 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 192 $[(M+1)^+]$, 87].

Intermedio 58.



2-Amino-3,5-dimetilbenzoato de *terc*-butilo

A. Ácido 3,5-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico

Se obtuvo (3,44 g, rendimiento 72%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 11 (etapa A) partiendo de ácido 2-amino-3,5-dimetilbenzoico (18,16 mmol, 3g).

δ RMN de 1H (200 MHz, $DMSO-d_6$): 2,16 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,36 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 10,87 (s, 1H) 12,98 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 262 $[(M+1)^+]$, 100].

B. 3,5-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (2,10 g, rendimiento 50%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 11 (etapa B) partiendo de ácido 3,5-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (13,17 mmol, 3,44 g).

δ RMN de 1H (200 MHz, $DMSO-d_6$): 1,47 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,34 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 318 $[(M+1)^+]$, 100].

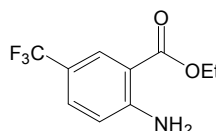
C. 2-Amino-3,5-dimetilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (1,37 g, rendimiento 83%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 11 (etapa C) partiendo de 3,5-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de *terc*-butilo (6,62 mmol, 2,10 g).

δ RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,53 (s, 9H) 2,07 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 6,24 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 222 $[(M+1)^+]$, 83].

Intermedio 59.



2-Amino-5-(trifluorometil)benzoato de etilo

A. 4-(Trifluorometil)fenilcarbarnato de *terc*-butilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de 4-trifluorometilanilina (40 mmol, 5 ml), carbonato de di-*terc*-butilo (40 mmol, 8,7 g), solución 1N de NaOH acuoso (20 ml) en THF (20 ml). Se añadieron carbonato de di-*terc*-butilo (20 mmol, 4,2 g), solución 1N de NaOH acuoso (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y se añadió EtOAc. La solución se lavó con solución acuosa 2N de HCl y salmuera y luego se evaporó. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/EtOAc proporcionando 9,3 g (rendimiento 90%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 1,46 (s, 9H), 7,69-7,72 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,35-8,38 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 263 [(M+1) $^+$, 100].

B. Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

- 5 En un matraz redondo de tres bocas, se enfrió hasta -78°C una mezcla de 4-(trifluorometil)fenil-carbamato de *terc*-butilo (11,5 mmol, 3,0 g) y TMDEA (34,4 mmol, 5,2 ml) en éter etílico anhidro (70 ml). Se añadió lentamente durante 20 minutos a -65°C una solución de *n*-BuLi 2,5M (34,4 mmol, 13,8 ml) en hexanos. Después de 10 minutos a -78°C , la mezcla se calentó a -10°C y se agitó durante 2 horas. La solución se enfrió hasta -78°C y se hizo borbotear CO_2 secado durante 1 hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (35 ml) y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se evaporó y la mezcla bruta se purificó por SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/MeOH proporcionando 2,2 g (rendimiento 85%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,52 (s, 9H), 3,54 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H), 10,30 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 306 [(M+1) $^+$, 100].

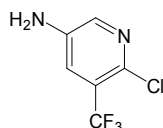
C. 2-Amino-5-(trifluorometil)benzoato de etilo

- 15 Se agitó a 100°C durante 16 horas una mezcla de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-(trifluorometil)benzoico (7,21 mmol, 2,2 g), H_2SO_4 (36 mmol, 1,92 ml) en etanol (25 ml). El disolvente se evaporó, se añadió agua, se llevó el pH a 6 y se extrajo con CHCl_3 . La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/MeOH y proporcionando 0,69 g (rendimiento 41%) del producto esperado.

20 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,38-1,43 (t, 3H), 4,32-4,39 (c, 2H), 6,10 (s ancho, 2H), 6,68-6,71 (d, 1H), 6,44-6,47 (d, 1H), 8,14 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 234 [(M+1) $^+$, 100].

Intermedio 60



6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

25 **A. 2-Cloro-3-yodo-5-nitropiridina**

- Se calentó a 140°C durante 45 minutos en atmósfera de argón una mezcla de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (37,60 mmol, 10 g), POCl_3 (86,47 mmol, 7,94 ml) y PCl_5 (48,87 mmol, 10,2 g). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió lentamente sobre agua helada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa de NaHCO_3 y salmuera. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/DCM proporcionando 7,32 g (rendimiento 69%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8,90 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

B. 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

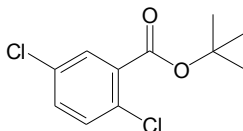
- 35 En un tubo Schlenk, se calentó a 70°C durante 3 horas en atmósfera de argón una mezcla de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (17,58 mmol, 5,00 g), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (8,79 mmol, 1,12 ml) y CuI (2,64 mmol, 0,5 g) en DMF (30 ml). Se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (4,40 mmol, 0,6 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre acetato de etilo y agua. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre mezclas de hexano/DCM eluyendo sobre SiO_2 proporcionando 1,19 g (rendimiento 30%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8,82 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

40 **C. 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina**

Se agitó durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (5,25 mmol, 1,19 g), ZnBr_2 (1,05 mmol, 0,200 g) y Pt al 5% /C (1,58 mmol, 0,31 g) en acetato de etilo (50 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó con etanol caliente. El disolvente se evaporó proporcionando el producto esperado (0,95 g, rendimiento 92%).

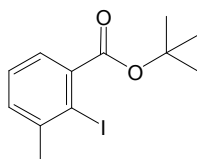
45 δ RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 5,59 (s ancho, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

Intermedio 61**2,5-Diclorobenzoato de *terc*-butilo**

5 Se obtuvo (1,64 g, rendimiento 61%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 11 (etapa B partiendo de ácido 2,5-diclorobenzoico (10,5 mmol, 2,0 g).

δ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): 1,6 (s, 12H), 7,3 (m, 2H), 7,7 (m, 1H).

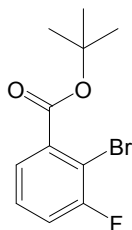
ESI/MS (m/e, %): 247 [(M+1) $^+$, 100], 249 [(M+1) $^+$, 64].

Intermedio 62**10 2-Yodo-3-metilbenzoato de *terc*-butilo**

Se obtuvo (1,05 g, rendimiento 86%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 61 partiendo de ácido 2-yodo-3-metilbenzoico (3,82 mmol, 1,0 g).

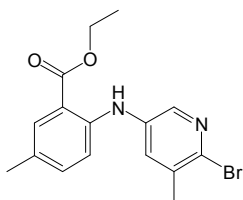
δ RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,49-1,62 (m, 9H), 2,43 (s, 3H), 7,06-7,53 (m, 3H).

ESI/MS (m/e, %): 319 [(M+1) $^+$, 100].

15 Intermedio 63**2-Bromo-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo**

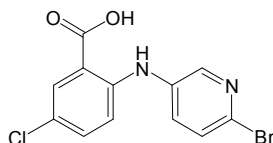
Se obtuvo (1,39 g, rendimiento 49%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 61 partiendo de ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico (10,36 mmol, 2,27 g).

20 ESI/MS (m/e, %): 275 [(M+1) $^+$, 100], 277 [(M+1) $^+$, 97].

Intermedio 64**2-(6-Bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo**

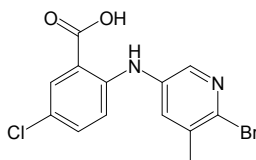
25 Se obtuvo (0,050 g, rendimiento 25%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 16 partiendo de 2-amino-5-metilbenzoato de etilo (0,56 mmol, 0,100 g) y 2-bromo-5-yodo-3-metilpiridina (1,0 mmol, 0,166 g).

ESI/MS (m/e, %): 349 [(M+1) $^+$, 100], 351 [(M+1) $^+$, 100].

Intermedio 65**Ácido 2-(6-bromopiridin-3-ilamino)-5-clorobenzoico**

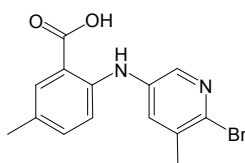
- 5 Se calentó en un horno de microondas a 130°C durante 14 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 6-bromopiridin-3-amina (27,27 mmol, 4,70 g), ácido 2,5-diclorobenzoico (54,34 mmol, 10,38 g), Cu (2,71 mmol, 0,2 g), Cu₂O (1,36 mmol, 0,2 g) y K₂CO₃ (54,27 mmol, 7,5 g) en 1,2-dimetoxietano (40 ml). Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de Celite y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de K₂CO₃ y salmuera. El disolvente se evaporó proporcionando 3,08 g (rendimiento 31%) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 327 [(M+1)⁺, 77], 329 [(M+1)⁺, 100], 331 [(M+1)⁺, 24].

10 Intermedio 66**Ácido 2-(6-bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-clorobenzoico**

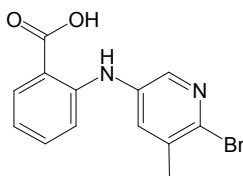
Se obtuvo (0,51 g, rendimiento 24%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 13 partiendo de 6-bromo-5-metilpiridin-3-amina (5,35 mmol, 1,0 g) y ácido 2,5-diclorobenzoico (10,68 mmol, 2,04 g).

- 15 ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)⁺, 77], 343 [(M+1)⁺, 100], 345 [(M+1)⁺, 24].

Intermedio 67**Ácido 2-(6-bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

- 20 Se obtuvo (0,51 g, rendimiento 20%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 13 partiendo de 6-bromo-5-metilpiridin-3-amina (7,70 mmol, 1,44 g) y ácido 2-cloro-5-metilbenzoico (15,36 mmol, 2,62 g).

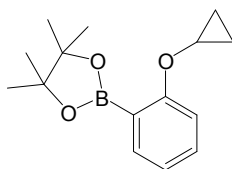
ESI/MS (m/e, %): 321 [(M+1)⁺, 100], 323 [(M+1)⁺, 97].

Intermedio 68**Ácido 2-(6-bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico**

- 25 Se obtuvo (0,17 g, rendimiento 14%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 13 partiendo de 6-bromo-5-metilpiridin-3-amina (2,70 mmol, 0,5 g) y ácido 2-bromobenzoico (4,03 mmol, 0,81 g).

ESI/MS (m/e, %): 307 [(M+1)⁺, 100], 309 [(M+1)⁺, 97].

Intermedio 69

**2-(2-Ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**A. 1-Bromo-2-ciclopropoxibenceno

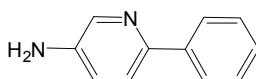
5 Se obtuvo (1,86 g, rendimiento 75%) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 25 (etapa A) partiendo de 2-bromofenol (9,25 mmol, 1,60 g).

B. Ácido 2-ciclopropoxifenilborónico

Se obtuvo (0,245 g, rendimiento 14%) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 25 (etapa B) partiendo de 1-bromo-2-ciclopropoxibenceno (6,90 mmol, 1,86 g).

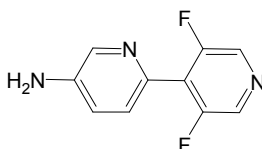
10 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,8 (m, 4 H) 1,3 (s, 12 H) 3,8 (nada, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,2 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 261 $[(M+1)^+]$, 100]

Intermedio 70**6-Fenilpiridin-3-amina**

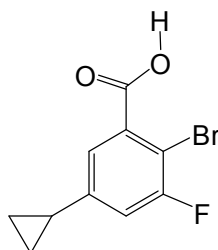
15 Se obtuvo (rendimiento 71%) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 39, partiendo de 6-bromopiridin-3-amina y ácido fenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 171 $[(M+1)^+]$, 100].

Intermedio 71**20 3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-amina**

Se obtuvo (rendimiento 50 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 34 (etapa A), partiendo de 6-bromopiridin-3-amina y 3,5-difluoro-4-(tributylestannil)piridina.

ESI/MS (m/e, %): 208 $[(M+1)^+]$, 100].

Intermedio 72

25

Ácido 2-bromo-5-ciclopropil-3-fluorobenzoico

A. ácido 3-ciclopropil-5-fluorobenzoico

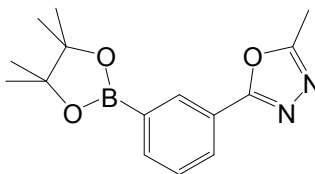
Se obtuvo (rendimiento 16 %) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 8 (etapa A) partiendo de ácido 3-cloro-5-fluorobenzoico.

ESI/MS (m/e, %): 179 [(M-1)⁻, 100].

5 B. Ácido 2-bromo-5-ciclopropil-3-fluorobenzoico

A una solución de TMDA (1,3ml, 8,61mmol) en THF seco (9 mL) en atmósfera inerte a -65°C, se añadió gota a gota una solución 1,4M de *sec*-BuLi (8ml, 11,20mmol). Después se añadió gota a gota y se agitó durante 1 hora una solución de ácido 3-ciclopropil-5-fluorobenzoico (0,69g, 3,83mmol) en THF seco (3 mL) y se agitó durante 1h. Después se añadió gota a gota durante 1 h una solución de 1,2-dibromotetracloroetano (5g, 15,48mmol) en THF seco (11 mL) y se agitó durante 20 min más. Se obtuvo una suspensión blanca. Se retiró el baño refrigerante y, a -20°C, se añadieron agua (30 mL) y dietil éter (30 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se aciduló (hasta pH:1) usando una solución acuosa 2N de HCl (se necesitaron 13 mL) y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó, filtró y concentró a vacío para dar una mezcla 1:1 del compuesto esperado y material de partida (rendimiento 38%), que se utilizó sin purificación adicional.

15 ESI/MS (m/e, %): 257 [(M-1)⁻, 100], 259 [(M-1)⁻, 97].

Intermedio 73**2-metil-5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol**A. 3-yodobenzoato de etilo

20 Se obtuvo (rendimiento 75%) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 10, partiendo de ácido 3-yodobenzoico.

ESI/MS (m/e, %): 277 [(M+1)⁺, 100]

B. 3-yodobenzohidrazida

25 En un tubo Schlenk, una mezcla de 3-yodobenzoato de etilo (1,80g, 6,52mmol) e hidrato de hidrazina (3,18ml, 65,2mmol) en etanol (25ml) se calentó a 80°C durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto bruto se redisolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, filtró y concentró a vacío para dar el compuesto del título (rendimiento 88%) como un sólido blanco.

ESI/MS (m/e, %): 263 [(M+1)⁺, 100]

C. 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

30 En un tubo Schlenk, una mezcla de 3-yodobenzohidrazida (510mg, 1,95mmol) y 1,1,1-trietoxietano (1,14ml, 6,23mmol) en ácido acético (15ml) se calentó a 150 durante 3h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución al 4% de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó, filtró y concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 92%).

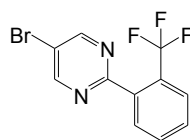
ESI/MS (m/e, %): 287 [(M+1)⁺, 100]

35 D. 2-metil-5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol

Se obtuvo (rendimiento 62 %) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 25 (etapa B) partiendo de 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,4 (s, 12 H) 2,6 (s, 3 H) 7,5 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 8,0 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 8,2 (m, 1 H) 8,4 (s, 1 H)

40 **Intermedio 74**



5-bromo-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidina

Se obtuvo (rendimiento 52 %) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 21, partiendo de 5-bromo-2-yodopiridinamina y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico.

5 ESI/MS (m/e, %): 303 [(M+1)⁺, 100], 305 [(M+1)⁺, 97].

EJEMPLOS

Ejemplo 1

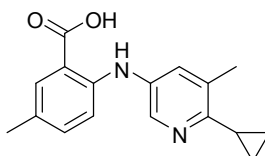
Ácido 5-ciclopropil-2-(2-fenilpirimidin-5-ilamino)benzoico

10 En un tubo schlenck, se calentó a 130°C durante la noche, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 8 (0,20g, 1,15 mmol), Intermedio 21 (0,30, 1,15 mmol), carbonato potásico (1,72 mmol, 0,238 g), Cu₂O (0,06 mmol, 0,008 g) y Cu (0,11 mmol, 0,007 g) en DME (5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/ MeOH proporcionando 0,120 g (57% de rendimiento) del compuesto esperado.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,6 (s, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,2 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,3 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,5 (m, 2 H) 7,7 (m, 1 H) 8,3 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 8,5 (m, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,4 (s, 1 H) 13,3 (m, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 332 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 2



20 Ácido 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-Ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

25 En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 72 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 16 (1,33 mmol, 0,502 g), ácido ciclopropilborónico (1,83 mmol, 0,157 g), K₃PO₄ (4,52 mmol, 0,960 g), PCy₃ (0,14 mmol, 0,040 g) y Pd(AcO)₂ (0,07 mmol, 0,015 g) en una mezcla de tolueno/agua 20:1 (25 ml). La mezcla bruta se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente proporcionando 0,514 g (83% de rendimiento) del producto esperado.

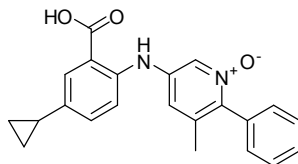
ESI/MS (m/e, %): 339 [(M+1)⁺, 100]

B. Ácido 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

30 Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (1,52 mmol, 0,514 g) en TFA (5 ml). El disolvente se redujo a presión reducida y la mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de 30% a 100% (Agua-ACN) proporcionando 0,150 g (35% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,75-1,06 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,03 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

35 ESI/MS (m/e, %): 283 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 3**1-Óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina****A. 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo**

- 5 En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 9 (0,67 mmol, 0,150 g), Intermedio 2 (0,67 mmol, 0,123 g), Cs₂CO₃ (0,94 mmol, 0,3 g), xanthpos (0,13 mmol, 0,077 g) y Pd₂(dba)₃ (0,07 mmol, 0,061 g) en dioxano (2,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó proporcionando 0,245 g (rendimiento 99%) del producto esperado.

10 ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100].

B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en etanol (5 ml) y se añadió solución acuosa 2N de NaOH (0,67 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. El pH se llevó a 6,5 y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con MeOH/NH₃ 10:1 proporcionando 0,070 g (rendimiento 29%) del producto esperado.

15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,63 (c, 2H), 0,90 (c, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38-7,58 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

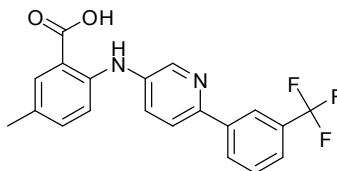
ESI/MS (m/e, %): 345 [(M+1)⁺, 100].

C. 1-Óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina

- 20 Se añadió mCPBA en porciones, a 0°C y en atmósfera de argón a una solución agitada de ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico (0,29 mmol, 0,1 g) en 4 ml de diclorometano. Después de la adición, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con una mezcla de agua/acetato de etilo. El sólido se separó por filtración proporcionando 0,035 g (33% de rendimiento) del producto esperado.

25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,62 (d, 2H), 0,92 (d, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (s, 3H), 7,46 (s, 3H), 7,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 361 [(M+1)⁺, 100].

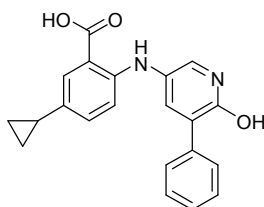
Ejemplo 4**30 Ácido 5-metil-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante la noche, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 13 (0,57 mmol, 0,150 g), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,63 mmol, 0,119 g), carbonato de cesio (1,71 mmol, 0,558 g) y PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (0,006 mmol, 0,047 g) en dioxano / agua 3:1 (4 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/ MeOH proporcionando 0,120 g (56% de rendimiento) del compuesto esperado.

35 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,27 (s, 3H), 7,31-7,33 (m, 3H), 7,73-7,76 (m, 4H), 8,04-8,22 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,64 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 5



Ácido 5-ciclopropil-2-(6-hidroxi-5-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. Ácido 2-(6-(benciloxi)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (0,155 g, 42% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,78 mmol, 0,175 g) y del Intermedio 26 (0,78 mmol, 0,215 g).

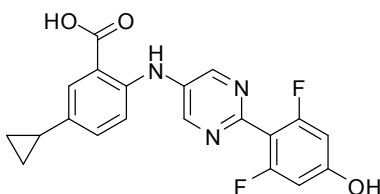
ESI/MS (m/e, %): 437 [(M+1)⁺, 100].

B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-hidroxi-5-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

Una solución de 2-(6-(benciloxi)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo (0,34 mmol, 0,155 g) en TFA (1,3 ml) se agitó a 45°C durante 30 minutos. El disolvente se separó a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en etanol (2 ml), se añadió NaOH acuoso 2N y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se separó y el producto bruto se neutralizó con HCl acuoso 2N y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó por intercambio iónico a través de un cartucho SCX, dando 0,060 g (50% de rendimiento).

ESI/MS (m/e, %): 347 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 6



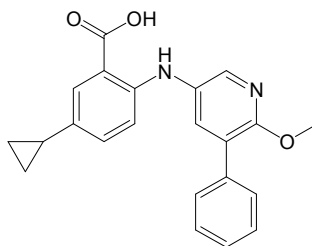
Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,52 g, rendimiento 51%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 8 (0,491 g, 2,77 mmol) y el Intermedio 22 (2,5 mmol, 0,817 g).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 6,6 (d, J=9,4 Hz, 2 H) 7,1 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 10,9 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 384 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 7



Ácido 5-ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo

En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante 18 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 9 (0,45 mmol, 0,1 g), Intermedio 3 (0,42 mmol, 0,085 g), Pd₂dba₃ (0,04 mmol, 0,041 g), xantphos (0,09 mmol, 0,052 g) y Cs₂CO₃ (0,62 mmol, 0,2 g) en dioxano (3 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol proporcionando 0,035 g del derivado éster correspondiente.

ESI/MS (m/e, %): 389 [(M+1)⁺, 100].

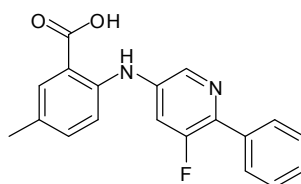
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

- 5 Se disolvió el residuo sólido obtenido en la Etapa A en 2,5 ml de etanol y se añadieron 0,180 ml de solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. El pH se llevó hasta 6,5 y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con MeOH/NH₃ 10:1 proporcionando 0,025 g (rendimiento 77%) del producto esperado.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,63 (m, 2 H) 0,79 - 1,16 (m, 2 H) 1,64 - 2,09 (m, 1 H) 3,81 - 4,34 (m, 3 H) 6,69 - 7,03 (m, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,21 - 8,01 (m, 7 H) 8,08 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 361 [(M+1)⁺, 100].

10 Ejemplo 8



Ácido 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(5-Fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

- 15 En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante 5 horas en un horno de microondas una mezcla del Intermedio 19 (0,99 mmol, 0,332 g), ácido fenilborónico (1,48 mmol, 0,180 g), carbonato potásico (3,15 mmol, 0,436 g) y Pd(PPh₃)₄ (0,10 mmol, 0,114 g) en DMF (10 ml). La mezcla bruta se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo proporcionando 0,313 g (68% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 384 [(M+1)⁺, 100]

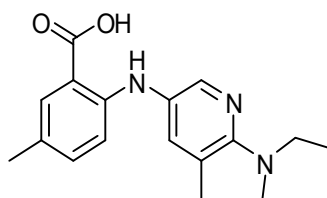
20 B. Ácido 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,83 mmol, 0,313 g) en TFA (5 ml). El disolvente se redujo a presión reducida y la mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de 30% a 100% (Agua-ACN) y proporcionando 0,119 g (40% de rendimiento) del producto esperado.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm: 2,29 (s, 3 H) 7,29 - 7,55 (m, 6 H) 7,64 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,56 - 9,76 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 323 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 9



30 Ácido 2-(6-(etil(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

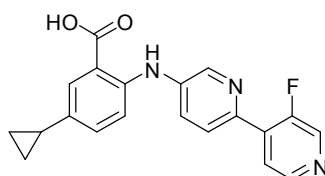
- 35 Se añadieron *N*-metiletanamina (0,1 ml, 1,16 mmol) y K^tBuO (1,67 mmol, 0,187 g) a una solución del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,4 g) en dioxano seco (3,5 ml). Se hizo borbotear nitrógeno a través de la misma. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,01 mmol, 0,01 g) y cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (0,03 mmol, 0,014 g) y se hizo borbotear de nuevo el gas inerte. Se calentó en el microondas a 120°C durante 5h. Se añadieron 0,207 ml (2,40 mmol) más de amina, 560 mg (5,00 mmol) de K^tBuO, 30 mg (0,03 mmol) de Pd₂(dba)₃, 42 mg (0,09 mmol) de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio y 1 ml más de disolvente. La atmósfera inerte de reestableció. Se calentó en el microondas durante 5 horas más en las condiciones anteriores. Se vertió en agua y se lavó con éter dietílico. La fase acuosa básica se acidificó hasta pH:1-3 y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó, se filtró y se

concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía (SiO₂, diclorometano:metanol 10:0,5) proporcionando 0,08 g (2% de rendimiento) del compuesto esperado.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,08 (t, J=7,19 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 3,05 (c, J=7,19 Hz, 2 H), 6,90 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=8,40, 1,95 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 300 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 10



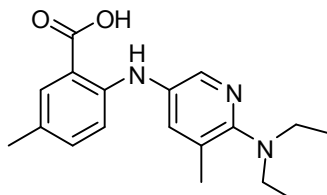
Ácido 5-ciclopropil-2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante la noche una mezcla del Intermedio 14 (1,66 mmol, 0,676 g), 3-fluoro-4-(tributylestannil)piridina (1,66 mmol, 0,642 g), PdCl₂dppf.DCM (0,17 mmol, 0,136 g) y CuI (0,33 mmol, 0,063 g) en DMF (12 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se extrajo entre éter etílico y agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo y proporcionando 0,049 g (9% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,6 (m, 2 H), 0,9 (m, 2 H), 1,9 (m, 1 H), 7,2 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,4 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,7 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,8 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,0 (dd, J=6,7, 5,1 Hz, 1 H), 8,5 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 8,6 (m, 2 H), 9,6 (m, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 350 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 11



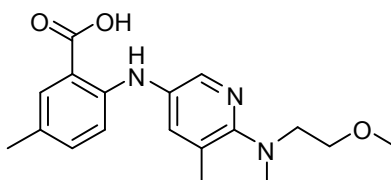
Ácido 2-(6-(dietilamino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 partiendo del Intermedio 16 (400 mg, 1,06 mmol) y dietilamina (0,12 ml, 1,17 mmol). Después de purificación, se obtuvieron 0,040 g (10% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,00 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,11 (c, J=7,03 Hz, 4 H), 6,93 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 1 H), 7,44 (d, J=2,00 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,02 (d, J=2,73 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 12,98 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 314 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 12



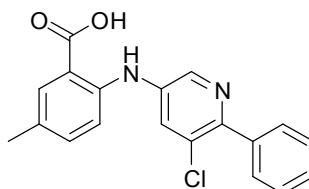
Ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 partiendo del Intermedio 16 (400 mg, 1,06 mmol) y 2-metoxi-N-metiletanamina (0,14 ml, 1,51 mmol). Después de purificación, se obtuvieron 0,040 g (10% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,21 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 3,07 - 3,27 (m, 5 H), 3,51 (t, $J=6,05$ Hz, 2 H), 6,90 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,24 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,87 - 8,19 (m, 1 H), 8,73 - 10,03 (m, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 330 [(M+1) $^+$, 100].

5 Ejemplo 13



Ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(5-Cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

Se obtuvo (0,005 g, 3% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (etapa A) partiendo de 0,230 g (0,58 mmol) del Intermedio 20A y 0,106 g (0,87 mmol) de ácido fenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 395 [(M-1) $^+$, 100]

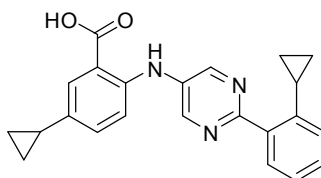
B. Ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,005 g, 87% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (etapa B) partiendo de 0,006 g (0,02 mmol) de 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo en 1 ml de TFA.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,20 (s, 3 H), 7,02 - 7,54 (m, 7 H), 7,63 (s, 1 H), 8,23 (d, $J=17,22$ Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 337 [(M-1) $^-$, 100]

Ejemplo 14



20 Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 2-(2-(2-Clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla de 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo (descrito en el Intermedio 8 (etapa A)) (0,75 mmol, 0,165 g), Intermedio 23 (5-bromo-2-(2-clorofenil)pirimidina) (0,75 mmol, 0,202 g), Cs_2CO_3 (1,06 mmol, 0,345 g), xanthpos (0,15 mmol, 0,089 g) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,08 mmol, 0,074 g) en dioxano (4 ml). Después de filtrar sobre Celite, el disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con hexano/acetato de etilo proporcionando 0,210 g (72% de rendimiento) del derivado éster correspondiente.

ESI/MS (m/e, %): 380 [(M+1) $^+$, 100], 382 [(M+1) $^+$, 35].

B. Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en metanol (3 ml) y se añadió solución acuosa 2N de NaOH (1 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. El pH se llevó hasta 6,5 y se extrajo con CHCl_3 . La mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH al 2% proporcionando 0,170 g (rendimiento 81%) del producto esperado.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,2 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 7,8 (dd, $J=8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,0 (m, 2 H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,3 (m, 1H), 9,4 (s, 2H), 10,0 (s, 1H), 13,8 (s, 1H).

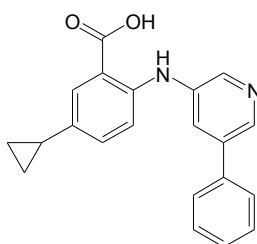
ESI/MS (m/e, %): 366 [(M+1) $^+$, 100], 368 [(M+1) $^+$, 35].

C. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 72 horas, en atmósfera de argón, una mezcla de ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico (0,55 mmol, 0,200 g), ácido ciclopropilborónico (0,71 mmol, 0,061 g), K_3PO_4 (1,86 mmol, 0,395 g), PCy_3 (0,05 mmol, 0,015 g) y $Pd(AcO)_2$ (0,03 mmol, 0,006 g) en una mezcla de tolueno/agua 6:1 (6 ml). La mezcla bruta se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de 100% de agua a 100% de MeOH/AcN 1:1 proporcionando 0,016 g (71% de rendimiento).

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 0,6 (m, 4 H), 0,9 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 7,0 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (m, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,5 (s, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 372 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 15**Ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico**A. 5-Ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo

Se obtuvo (0,084 g, 79% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,29 mmol, 0,066 g) y el Intermedio 4 (0,29 mmol, 0,05 g).

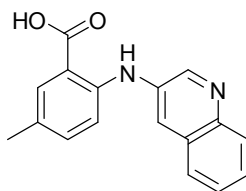
ESI/MS (m/e, %): 359 [(M+1) $^+$, 100].

B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

Se obtuvo (0,07 g, 87% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa B) partiendo de 0,084 g de 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo.

RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 0,58 (m, 2 H) 0,76 - 0,99 (m, 2 H) 1,76 - 2,06 (m, 1 H) 6,92 - 8,09 (m, 9 H) 8,22 - 8,68 (m, 2 H).

ESI/MS (m/e, %): 331 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 16**Ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico**A. 5-Metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,845 g, 97% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 (etapa B) partiendo de 2-amino-5-metilbenzoato de etilo (0,395 g, 2,20 mmol) y 3-bromoquinolina (0,46 g, 2,20 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 307 [(M+1) $^+$, 100].

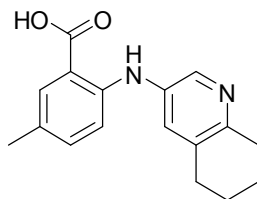
B. Ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,542 g, rendimiento 86%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,845 g, 2,1 mmol).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,3 (s, 3H), 7,3 (dd, $J=8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,1 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,8 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 9,7 (s, 1H), 13,2 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 279 [(M+1) $^+$, 100].

5 Ejemplo 17



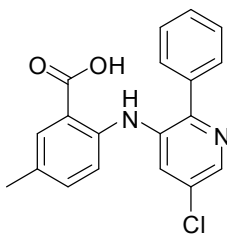
Ácido 5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilamino)benzoico

Se sometió una solución de ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico (Ejemplo 16) (1,08 mmol, 0,30g) en TFA (2,5 ml) a hidrogenación a presión (58 psi) con PtO_2 (0,11 mmol, 0,028 g) como catalizador hasta que desapareció todo el material de partida. Después de filtrar la mezcla de reacción, se concentró y volvió a disolver en agua. El pH se ajustó a 4-5 mediante adición de NaOH 2N y se formó un sólido. Este sólido amarillo formado era el compuesto deseado (0,249 mg, 79% de rendimiento).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,8 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,8 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,9 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 7,2 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 9,4 (s, 1 H), 13,3 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 283 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 18



Ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

20 A. 2-(5-Cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

Se obtuvo (0,008 g, 3% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (etapa A) partiendo del Intermedio 20B (0,58 mmol, 0,230 g) y ácido fenilborónico (0,87 mmol, 0,106 g).

ESI/MS (m/e, %): 395 [(M+1) $^+$, 100]

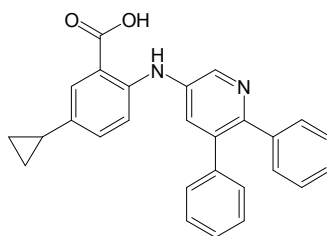
B. Ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

25 Se obtuvo (0,025 g, 34% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (etapa B) partiendo de 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo (0,17 mmol, 0,068 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,20 (s, 3H), 7,19 - 7,71 (m, 8H), 7,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,48 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 339 [(M+1) $^+$, 100]

30 Ejemplo 19



Ácido 5-ciclopropil-2-(5,6-difenilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(5, 6-difenilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo

Se obtuvo (0,09 g, 38% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,71 mmol, 0,16 g) y el Intermedio 5 (0,55 mmol, 0,135 g).

ESI/MS (m/e, %): 435 [(M+1)⁺, 100].

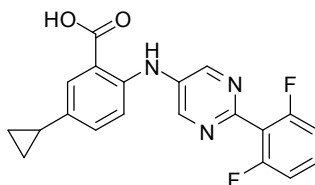
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5, 6-difenilpiridin-3-ilamino) benzoico

Se obtuvo (0,035 g, 42% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa B) partiendo de 0,090 g (0,21 mmol) de 5-ciclopropil-2-(5,6-difenilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,65 (d, 2 H) 0,90 (d, 2 H) 1,75 - 1,99 (m, 1 H) 7,06 - 7,41 (m, 12 H) 7,61 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 407 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 20



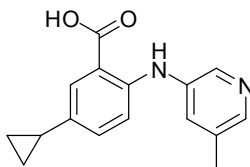
Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

En un tubo schlenk, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 8 (0,90 g, 5,77 mmol) y el Intermedio 24 (1,38 g, 5,09 mmol), Cs₂CO₃ (12,18 mmol, 3,97 g), xanthpos (1,02 mmol, 0,59 g) y Pd₂(dba)₃ (0,51 mmol, 0,47 g) en dioxano (30 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua acidulada y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se trituró con DCM dando 1,145 g (61% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,6 (m, 2H) 0,9 (m, 2H) 1,9 (m, 1H) 7,2 (m, 3H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (d, J=2,3 Hz, 1H) 8,8 (s, 2H) 9,5 (s, 1H) 13,3 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 368 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 21



Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo

Se obtuvo (0,11 g, 42% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,89 mmol, 0,2 g) y 5-metilpiridin-3-amina (0,89 mmol, 0,096 g).

ESI/MS (m/e, %): 297 [(M+1)⁺, 100].

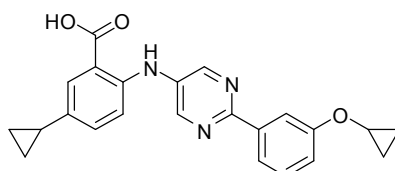
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en 4 ml de etanol y se añadieron 0,4 ml de solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. Se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con CHCl₃ proporcionando 0,06 g (rendimiento 60%) del producto esperado.

5 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 0,59 (d, 2H), 0,90 (d, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 7,16 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 269 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 22



Ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

10 A. 2-(2-(3-Ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 17 (0,305 g, 1 mmol) y el Intermedio 25 (0,260 g, 1 mmol), K₂CO₃ 2M (1,98 mmol, 1 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 mmol, 0,114 g) en dioxano (7 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,205 g (49% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 402 [(M+1)⁺, 100].

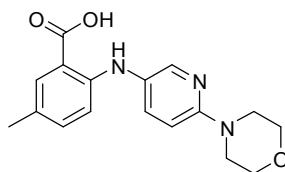
B. Ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (0,136 g, rendimiento 64%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21 (etapa B) partiendo de 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,7 (m, 4H), 0,9 (m, 4H), 1,9 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 7,1 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,2 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,3 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,4 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,8 (m, 2H), 9,6 (s, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 388 [(M+1)⁺, 100].

25 Ejemplo 23



Ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

30 Se añadió morfolina (0,55 mmol, 0,050 g) a una solución del Intermedio 15 (0,28 mmol, 0,1 g) en etoxietanol (1 ml). La mezcla se calentó a 130°C durante 16 horas en un tubo sellado. Se añadieron 0,050 g (0,55 mmol) de morfolina y la mezcla se calentó a 130°C durante otras 24 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,056 g (55% de rendimiento) del producto esperado.

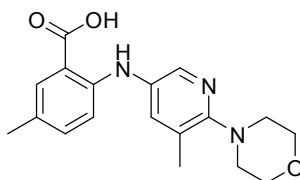
ESI/MS (m/e, %): 370 [(M+1)⁺, 100]

35 B. Ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico

Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de éster *terc*-butilico del ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico en TFA (0,6 ml, 7,58 mmol). El disolvente se evaporó y el residuo se trituro en éter dietílico. El sólido formado se separó por filtración proporcionando 0,047 g (73% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 314 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 24



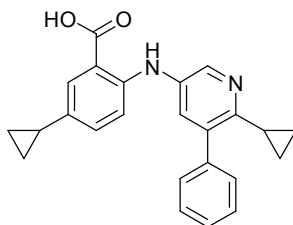
Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico

- 5 Se obtuvo (0,060 g, 17% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 partiendo del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,400 g) y morfolina (1,17 mmol, 0,102 ml).

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,19 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,99 (m, 4H), 3,54 - 3,91 (m, 4H), 6,93 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,62 - 10,25 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 328 [(M+1)⁺, 100]

10 Ejemplo 25



Ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo

- 15 Se obtuvo (0,025 g, 44% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,16 mmol, 0,035 g) y el Intermedio 6 (0,14 mmol, 0,03 g).

ESI/MS (m/e, %): 399 [(M+1)⁺, 100].

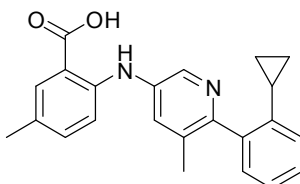
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

Se obtuvo (0,005 g, 22% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoato de etilo (0,025 g, 0,06 mmol).

- 20 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,55 - 0,71 (m, 2H), 0,78 - 0,99 (m, 4H), 1,07 - 1,20 (m, 2H), 1,76 - 1,93 (m, 1H), 1,96 - 2,23 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,33 - 7,56 (m, 6H), 7,78 (s, 1H), 8,28 - 8,57 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 371 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 26



- 25 **Ácido 2-(6-(2-ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

A. 2-(6-(2-Clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 95%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y ácido 2-clorofenilborónico (0,79 mmol, 0,124 g).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,62 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 6,90 - 7,59 (m, 7H), 7,74 (m, 1H), 8,45 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 9,48 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 409 [(M+1) $^+$, 96].

B. 2-(6-(2-Ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

- 5 Se obtuvo (0,152 g, 63% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 (etapa C) partiendo de 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo (0,49 mmol, 0,200 g) y ácido ciclopropilborónico (1,47 mmol, 0,126 g).

ESI/MS (m/e, %): 409 [(M+1) $^+$, 96].

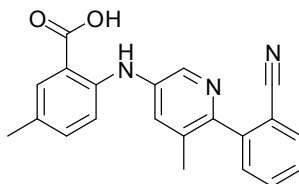
C. 2-(6-(2-Ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico ácido

- 10 Se obtuvo (0,012 g, 10% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,37 mmol).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,59 - 0,68 (m, 2H), 0,78 (d, $J=8,61$ Hz, 2H), 1,47-1,60 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 6,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=7,43, 1,17$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J=6,85$ Hz, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 3H), 7,58 (d, $J=2,35$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,36 (d, $J=2,74$ Hz, 1H).

- 15 ESI/MS (m/e, %): 359 [(M+1) $^+$, 100]

Ejemplo 27



Ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2-Cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

- 20 Se obtuvo (0,164 g, 34% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,400 g) y ácido 2-cianofenilborónico (1,59 mmol, 0,233 g).

RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,29 - 1,70 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,43 - 8,07 (m, 6H), 8,40 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 400 [(M+1) $^+$, 100]

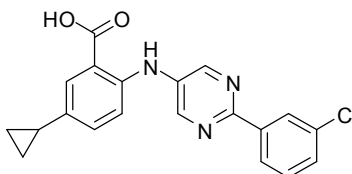
- 25 **B. Ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

Se obtuvo (0,013 g, 10% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo (0,164 g, mmol).

RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,19 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,50-7,7 (m, 3H), 7,70 - 7,87 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 1H) 8,39 (s, 1H).

- 30 ESI/MS (m/e, %): 344 [(M+1) $^+$, 100]

Ejemplo 28



Ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(2-(3-Clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

Se obtuvo (0,433 g, 61% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 (0,99 mmol, 0,300 g) y ácido 3-clorofenilborónico (0,99 mmol, 0,155 g).

ESI/MS (m/e, %): 380 [(M+1)⁺, 100], 368 [(M+1)⁺, 35]

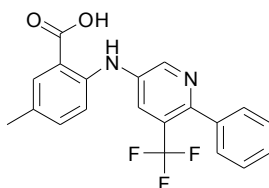
B. Ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

- 5 Se obtuvo (0,217 g, rendimiento 60%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo (0,433 g, 0,60 mmol).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,6 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,3 (m, 2H), 8,8 (s, 2H), 9,5 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 366 [(M+1)⁺, 100], 368 [(M+1)⁺, 35]

10 Ejemplo 29

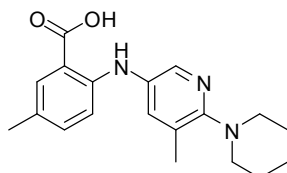


Ácido 5-metil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

- 15 En un tubo schlenk, se calentó a 130°C durante la noche, en atmósfera de argón, una mezcla de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (0,57 mmol, 0,120 g), Intermedio 1 (1,12 mmol, 0,265 g), carbonato potásico (1,12 mmol, 0,153 g), Cu₂O (0,06 mmol, 0,008 g) y Cu (0,06 mmol, 0,004 g) en DME (2 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂/ MeOH proporcionando 0,120 g (57% de rendimiento) del compuesto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 30



20

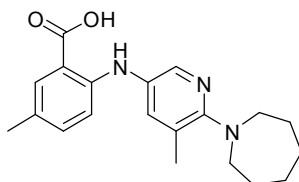
Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,163 g, 47% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 partiendo del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,400 g) y piperidina (1,16 mmol, 0,115 ml).

- 25 RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,43 - 1,78 (m, 6H), 2,07 - 2,30 (m, 6H), 2,74 - 3,11 (m, 4H), 6,92 (d, J=8,69 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,69, 2,15 Hz, 1H), 7,41 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,73 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 326 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 31



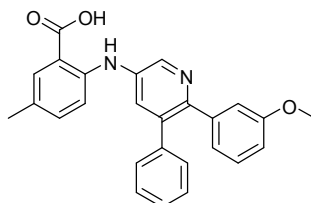
- 30 **Ácido 2-(6-(azepan-1-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

Se obtuvo (0,089 g, 21% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 partiendo del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,400 g) y azepan (1,17 mmol, 0,132 g).

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,49 - 1,84 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,00 - 3,63 (m, 4H), 6,84 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=8,59$, 1,95 Hz, 1H), 7,34 (d, $J=2,73$ Hz, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 1H), 7,82 - 8,05 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 340 [(M+1) $^+$, 100]

5 Ejemplo 32



Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,100 g, 29% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,81 mmol, 0,161 g) y el Intermedio 7 (0,81 mmol, 0,223 g).

ESI/MS (m/e, %): 439 [(M+1) $^+$, 100]

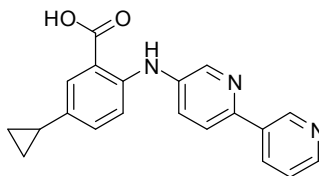
B. Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,060 g, 64% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa B) partiendo de 0,23 mmol (0,100 g) de 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo.

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,24 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 6,76-6,84 (m, 3H), 7,09-7,14 (t, 1H), 7,21-7,38 (m, 7H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,55-8,57 (d, 1H), 9,53 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 411 [(M+1) $^+$, 100]

Ejemplo 33



20 Ácido 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(2,3'-Bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

Se obtuvo (0,067 g, 49% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 18 (0,45 mmol, 0,155 g) y ácido piridin-3-ilborónico (0,67 mmol, 0,082 g).

ESI/MS (m/e, %): 346 [(M+1) $^+$, 100]

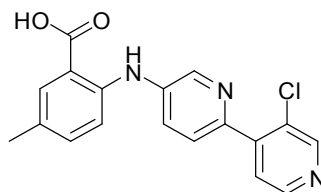
25 B. Ácido 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (0,064 g, rendimiento 79%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo (0,067 g, 0,19 mmol).

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,6 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 7,2 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,5 (dd, $J=7,7$, 4,8 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,7 (dd, $J=8,5$, 2,7 Hz, 1H), 8,0 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,4 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,6 (m, 2H), 9,2 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 332 [(M+1) $^+$, 100]

Ejemplo 34

**Ácido 2-(3'-cloro-2, 4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico****A. 2-(3'-Cloro-2, 4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo**

- 5 En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante 18 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 15 (0,77 mmol, 0,28 g), 3-cloro-4-(tributilestannil)piridina (0,86 mmol, 0,345 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,08 mmol, 0,055 g) y CuI (0,16 mmol, 0,03 g) en dioxano (4 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol proporcionando 0,3 g (rendimiento 98%) del derivado éster correspondiente.

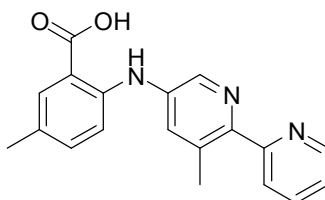
ESI/MS (m/e, %): 396[(M+1)⁺, 100].

10 B. Ácido 2-(3'-cloro-2, 4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en 3 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y residuo sólido se trituroó con una mezcla de éter isopropílico/hexano. El sólido se separó por filtración proporcionando 0,16 g (rendimiento 62%) del producto esperado.

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,28 (s, 3H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 8,53 - 8,67 (m, 2H).

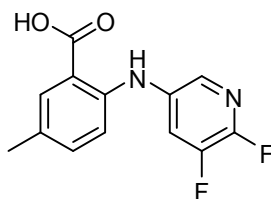
ESI/MS (m/e, %): 340 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 35**20 Ácido 5-metil-2-(3-metil-2,2'-bipiridin-5-ilamino)benzoico**

- 25 Se añadió 2-(tributilestannil)piridina (1,56 mmol, 0,574 g) a una solución del Intermedio 16 (1,07 mmol, 0,403 g) en DMF (7 ml). Se hizo borbotear nitrógeno a su través y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,08 mmol, 0,091 g). Se calentó en el microondas a 120°C durante 5h. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano: acetato de etilo 1:1) proporcionando 0,310 g (77% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,50 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,23 - 7,43 (m, 3H), 7,52 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,89 (d, J=3,51 Hz, 2H), 8,39 (d, J=2,34 Hz, 1H), 8,63 (d, J=5,08 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).

- 30 ESI/MS (m/e, %): 320 [(M+1)⁺, 100]

Ejemplo 36**Ácido 2-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

A. 2-(5, 6-Difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,13 g, rendimiento 84%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 11 (0,48 mmol, 0,1 g) y 5-cloro-2,3-difluoropiridina (0,48 mmol, 0,072 g).

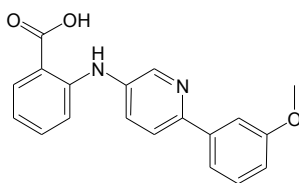
ESI/MS (m/e, %): 321[(M+1)⁺, 100].

5 B. Ácido 2-(5, 6-difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en 0,78 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituroó con una mezcla de éter isopropílico/hexano. El sólido se separó por filtración proporcionando 0,01 g (rendimiento 15%) del producto esperado.

10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,32 (s, 3 H) 6,86 - 7,15 (m, 1 H) 7,37 - 7,68 (m, 1 H) 7,88 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 325 [(M+1)⁺, 100].

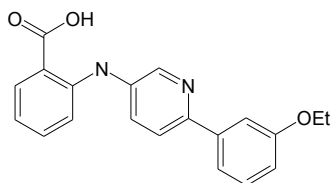
Ejemplo 3715 **Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla de 5-bromo-2-(3-metoxifenil)piridina (Intermedio 27, 0,91 mmol, 0,23 g), 2-aminobenzoato de etilo (Intermedio 33, 0,91 mmol, 0,15 g), BINAP (0,05 mmol, 0,028 g), Pd₂(dba)₃ (0,05 mmol, 0,042 g) y NaO^tBu (1,82 mmol, 0,175 g) en tolueno (4 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituroó con solución acuosa de HCl 2N y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,078 g (rendimiento 26%) del compuesto esperado.

20

δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,93 (s, 3H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H), 8,09-8,12 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,67 (s ancho, 1H).

25 ESI/MS (m/e, %): 321 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 38**Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

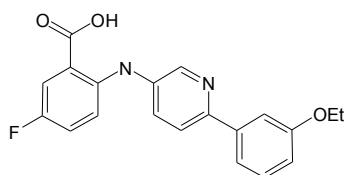
Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 19%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (1,09 mmol, 0,180 g) y el Intermedio 28 (1,09 mmol, 0,303 g).

30

δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,42-1,47 (t, 3H), 4,11-4,16 (c, 2H), 6,82-6,86 (t, 1H), 6,94-6,97 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 8,07-8,10 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,72 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 335 [(M+1)⁺, 100].

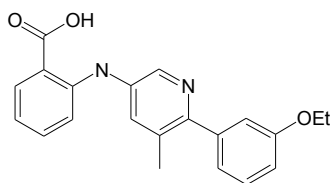
35 **Ejemplo 39**

**Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-fluorobenzoico**

Se obtuvo (0,090 g, rendimiento 43%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 53 (0,59 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 28 (0,59 mmol, 0,164 g).

- 5 δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,32-1,37 (t, 3H), 4,05-4,12 (c, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,90-7,93 (d, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 9,52 (s ancho, 1H).

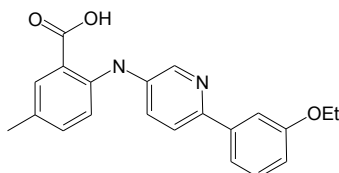
ESI/MS (m/e, %): 353 $[(M+1)^+, 100]$.

Ejemplo 40**10 Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico**

Se obtuvo (0,050 g, rendimiento 20%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,91 mmol, 0,165 g) y el Intermedio 29 (0,91 mmol, 0,265 g).

- 15 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,40-1,44 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,08-4,13 (c, 2H), 6,79-6,83 (t, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,79 (s ancho, 1H).

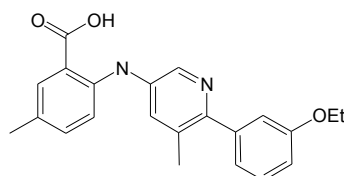
ESI/MS (m/e, %): 349 $[(M+1)^+, 100]$.

Ejemplo 41**Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

- 20 Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 51%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 55 (0,84 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 28 (0,91 mmol, 0,233 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,45 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 349 $[(M+1)^+, 100]$.

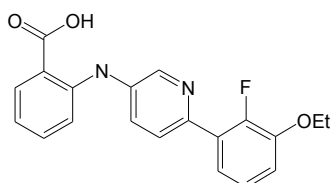
25 Ejemplo 42**Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

Se obtuvo (0,036 g, rendimiento 18%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 55 (0,56 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 29 (0,56 mmol, 0,163 g).

5 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,38-1,43 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,07-4,12 (c, 2H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,33-7,37 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,10 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 43



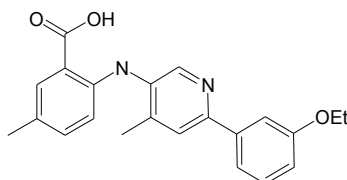
Ácido 2-(6-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

10 Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 46%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,91 mmol, 0,165 g) y el Intermedio 31 (0,91 mmol, 0,269 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,49 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1) $^+$, 100].

15 Ejemplo 44



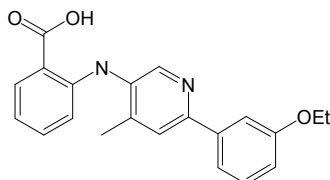
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,158 g, rendimiento 78%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 55 (0,56 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 30 (0,56 mmol, 0,292 g).

20 δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,32-1,37 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,07-4,12 (c, 2H), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,32-7,38 (t, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,47 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363[(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 45



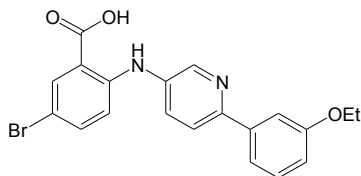
25

Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 33%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,61 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 30 (0,61 mmol, 0,176 g).

30 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,43-1,48 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,12-4,19 (c, 2H), 6,77-6,82 (t, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,06-8,08 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,31 (s ancho, 1H).

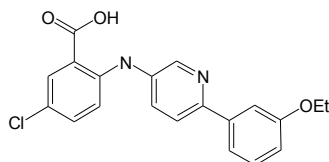
ESI/MS (m/e, %): 349 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 46**Ácido 5-bromo-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

Se obtuvo (0,072 g, rendimiento 40%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (0,43 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 28 (0,43 mmol, 0,121 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, MeOD): 1,30-1,34 (t, 3H), 3,98-4,05 (c, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 7,13-7,26 (t, 1H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,68-7,73 (m, 2H), 8,00-8,02 (m, 1H), 8,39 (s, 1H).

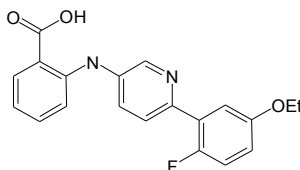
ESI/MS (m/e, %): 413 [(M+1)⁺, 100]; 415 [(M+1)⁺, 97,4].

Ejemplo 47**Ácido 5-cloro-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

Se obtuvo (0,081 g, rendimiento 41%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo de 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (0,54 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 28 (0,54 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 1,32-1,37 (t, 3H), 4,05-4,13 (c, 2H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,26-7,28 (d, 1H), 7,33-7,39 (t, 1H), 7,44-7,47 (d, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93-7,96 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,71 (s ancho, 1H).

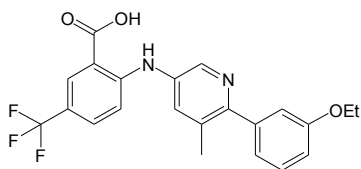
ESI/MS (m/e, %): [369 (M+1)⁺, 100; 371(M+1)⁺, 32].

Ejemplo 48**Ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

Se obtuvo (0,040 g, rendimiento 19%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,61 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 32 (0,61 mmol, 0,179 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): 1,43 (t, 3H), 4,10 (c, 2H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,62 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)⁺, 100].

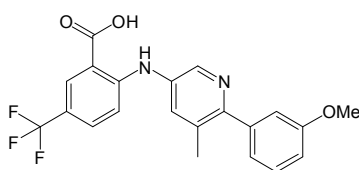
Ejemplo 49**Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico**

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 29 (0,66 mmol, 0,194 g), Intermedio 59 (0,66 mmol, 0,155 g), BINAP (0,07 mmol, 0,041 g), Pd₂(dba)₃ (0,03 mmol, 0,030 g) y NaO^tBu (1,66 mmol, 0,159 g) en tolueno (4 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con solución acuosa de HCl 2N y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se disolvió en etanol (3 ml) y se añadieron 0,2 ml de NaOH acuoso 2N y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El residuo sólido se trituró con agua, se neutralizó con solución acuosa de HCl 2N y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,061 g (rendimiento 21%) del compuesto esperado.

δ RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,31-1,35 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,02-4,06 (c, 2H), 6,91-6,94 (d, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 12,42 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 417 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 50



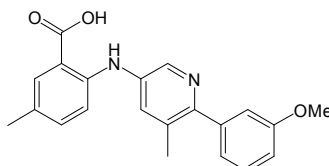
Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

Se obtuvo (0,050 g, rendimiento 27%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 49 partiendo del Intermedio 59 (0,43 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 33 (0,43 mmol, 0,12 g).

δ RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,32 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,15 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 51



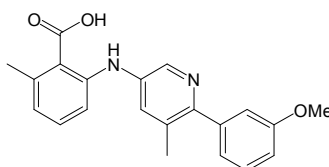
Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 33 (2,55 mmol, 0,71 g), Intermedio 55 (2,57 mmol, 0,46 g), BINAP (0,25 mmol, 0,158 g), Pd₂(dba)₃ (0,13 mmol, 0,116 g) y NaO^tBu (6,35 mmol, 0,610 g) en tolueno (20 ml). El disolvente se evaporó, el residuo sólido se suspendió en agua, se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,580 g (rendimiento 65%) del compuesto esperado.

δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 349 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 52



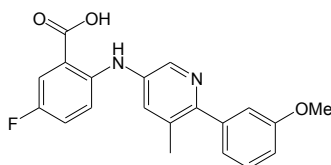
Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-6-metilbenzoico

Se obtuvo (0,085 g, rendimiento 32%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 56 (0,76 mmol, 0,212 g) y el Intermedio 33 (0,76 mmol, 0,136 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,74-6,76 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,32-7,36 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

5 ESI/MS (m/e, %): 349[(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 53



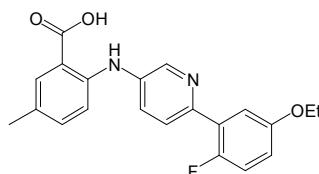
Ácido 5-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

10 Se obtuvo (0,043 g, rendimiento 22%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 53 (0,53 mmol, 0,148 g) y el Intermedio 33 (0,53 mmol, 0,090 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,31 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62-7,65 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 54



15

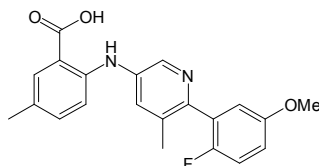
Ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,110 g, rendimiento 37%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (0,81 mmol, 0,240 g) y el Intermedio 32 (0,82 mmol, 0,147 g).

20 δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,39 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,12 (c, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,80 (m, 3H), 8,64 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 55



Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

25 A. 2-(6-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 64 (0,14 mmol, 0,050 g), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,14 mmol, 0,024 g), $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0,01 mmol, 0,012 g) y Cs_2CO_3 (0,43 mmol, 0,140 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (1,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con $\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:1 y proporcionando 0,048 g del derivado éster correspondiente.

30

ESI/MS (m/e, %): 395 [(M+1)⁺, 100].

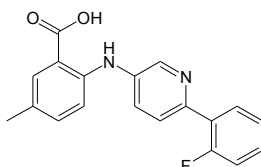
B. Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa en 2 ml de etanol y se añadieron 0,150 ml de solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. Se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con MeOH/NH₃ 10:1 proporcionando 0,030 g (rendimiento 67%) del producto esperado.

- 5 δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2,25 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 56



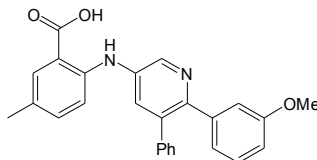
10 Ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,08 g, rendimiento 28%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (0,85 mmol, 0,213 g) y el Intermedio 34 (0,085 mmol, 0,140 g).

δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2,25 (s, 3H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

- 15 ESI/MS (m/e, %): 323 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 57



Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

- 20 En un tubo schlenk, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argón, una mezcla del Intermedio 10 (0,81 mmol, 0,161 g), Intermedio 7 (0,81 mmol, 0,223 g), Cs₂CO₃ (1,13 mmol, 0,369 g), xanthos (0,16 mmol, 0,094 g) y Pd₂(dba)₃ (0,08 mmol, 0,074 g) en dioxano (3 ml). Después de filtrar sobre Celite, el disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO₂ eluyendo con hexano/acetato de etilo proporcionando 0,100 g (rendimiento 28%) del derivado éster correspondiente.

- 25 δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,41-1,46 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,35-4,42 (c, 2H), 6,77-6,80 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,92-6,94 (d, 1H), 7,11-7,14 (s, 1H), 7,19-7,35 (m, 7H), 7,59-7,61 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61-7,63 (d, 1H), 9,52 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 439 [(M+1)⁺, 100].

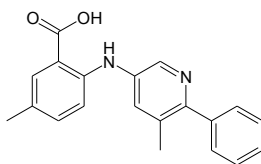
B. Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- 30 Se disolvió en etanol (5 ml) el residuo sólido obtenido en la etapa A y se añadió solución acuosa 2N de NaOH (0,250 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. Se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con CHCl₃. La mezcla bruta se purificó sobre SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH al 2% proporcionando 0,060 g (rendimiento 63%) del producto esperado.

- 35 δ RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 6,75-6,84 (m, 2H), 7,09-7,15 (t, 1H), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,60 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 411 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 58

**Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico****A. 5-Metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo**

5 Se obtuvo (1g, rendimiento 57%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (5,03 mmol, 1 g) y el Intermedio 2 (5,05 mmol, 0,93 g).

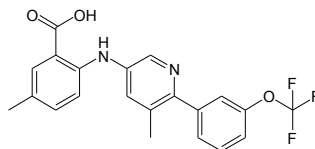
ESI/MS (m/e, %): 347 [(M+1)⁺, 100].

B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,51 g, rendimiento 52%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo (1g, 3,18 mmol).

10 δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2,27 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,39-7,56 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 319 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 59**15 Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico****A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo**

Se obtuvo (0,083 g, rendimiento 38%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,50 mmol, 0,1 g) y el Intermedio 41 (0,50 mmol, 0,135 g).

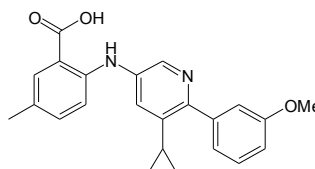
ESI/MS (m/e, %): 431 [(M+1)⁺, 100].

20 B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,50 g, rendimiento 64%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,083g, 0,19 mmol).

δ RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 2,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,34 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63-7,65 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,46 (d, 1H).

25 ESI/MS (m/e, %): 403 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 60**Ácido 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico****A. 2-(5-Ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo**

30 Se obtuvo (0,047 g, rendimiento 27%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,42 mmol, 0,082 g) y el Intermedio 42 (0,42 mmol, 0,100 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,68-0,73 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,42-1,46 (t, 3H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,35-4,42 (c, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 9,38 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

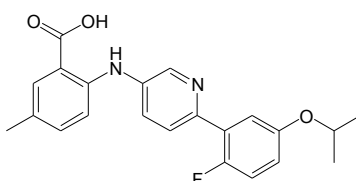
5 **B. Ácido 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

Se obtuvo (0,32 g, rendimiento 73%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,047g, 0,12 mmol).

10 δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,72-0,76 (m, 2H), 0,90-0,93 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,15-7,23 (m, 4H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,34-7,38 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,45 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 375 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

Ejemplo 61



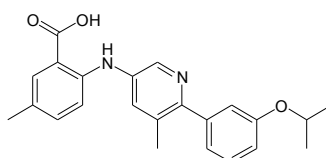
Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

15 Se obtuvo (0,065 g, rendimiento 17%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (1 mmol, 0,180 g) y el Intermedio 35 (1 mmol, 0,311 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,34-1,36 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,55-4,64 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,04-7,10 (t, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,62 (s ancho, 1H).

20 ESI/MS (m/e, %): 381 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

Ejemplo 62



Ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

25 Se obtuvo (0,204 g, rendimiento 67%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,183 g) y el Intermedio 43 (0,76 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,34-1,36 (d, 6H), 1,41-1,45 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,34-4,41 (c, 2H), 4,57-4,65 (m, 1H), 6,89-6,92 (d, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,31-7,35 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

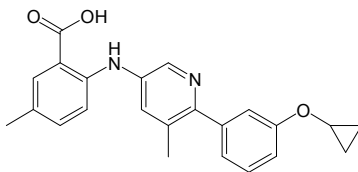
30 ESI/MS (m/e, %): 405 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

B. Ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,140 g, rendimiento 73%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,204g, 0,50 mmol).

35 δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,26-1,28 (d, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,60-4,68 (m, 1H), 6,89-6,93 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,52 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 377 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

Ejemplo 63**Ácido 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**A. 2-(6-(3-Ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

- 5 Se calentó a 130°C durante 2 horas en un horno de microondas una mezcla del Intermedio 16 (0,66 mmol, 0,250 g), Intermedio 25 (0,99 mmol, 0,257 g), Pd(PPh₃)₄ (0,06 mmol, 0,075 g) y K₂CO₃ (2,32 mmol, 0,320 g) en DMF (7 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó el disolvente. La mezcla bruta se purificó sobre a SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo y proporcionando 0,110 g (rendimiento 92%) del derivado éster correspondiente.

10 δ RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,74 - 0,79 (m, 2 H), 0,79 - 0,86 (m, 2 H), 1,62 (s, 9 H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,57 - 3,90 (m, 1H), 6,97 - 7,24 (m, 4H), 7,27 - 7,49 (m, 3H), 7,68 - 7,81 (m, 1H), 8,46 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H).

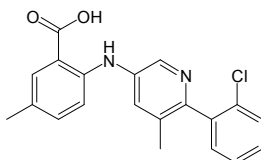
ESI/MS (*m/e*, %): 431 [(*M*+1)⁺, 92].

B. Ácido 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- 15 Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en 1,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con una mezcla de éter dietílico/hexano. El sólido se separó por filtración proporcionando 0,093 g (rendimiento 74%) del producto esperado.

δ RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,69 (m, 2H), 0,75 - 0,89 (m, H), 2,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 7,15 - 7,57 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

20 ESI/MS (*m/e*, %): 375 [(*M*+1)⁺, 100].

Ejemplo 64**Ácido 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**A. 2-(6-(2-Clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

- 25 Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 95%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y ácido 2-clorofenilborónico (0,79 mmol, 0,124 g).

δ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,62 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 6,90 - 7,59 (m, 7H), 7,74 (m, 1H), 8,45 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H).

ESI/MS (*m/e*, %): 409 [(*M*+1)⁺, 96].

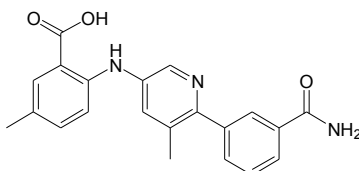
- 30 B. Ácido 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,088 g, rendimiento 51%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,37 mmol).

δ RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): 2,10 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 7,16 - 7,70 (m, 6H), 7,70 - 7,89 (m, 2H), 8,44 (m, 1H), 9,56 (s, 1H).

35 ESI/MS (*m/e*, %): 353 [(*M*+1)⁺, 100].

Ejemplo 65



Ácido 2-(6-(3-carbamoylphenyl)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,210 g, rendimiento 91%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,60 mmol, 0,120 g) y el Intermedio 44 (0,59 mmol, 0,135 g).

ESI/MS (m/e, %): 390 [(M+1)⁺, 100].

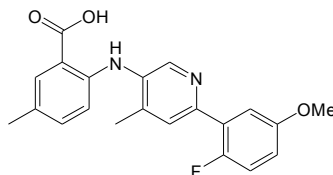
B. Ácido 2-(6-(3-carbamoylphenyl)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,140 g, rendimiento 64%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-carbamoylphenyl)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,235 g, 0,6 mmol).

δ RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 2,30 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,43 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 362 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 66



15 Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 54%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 46 (0,76 mmol, 0,175 g).

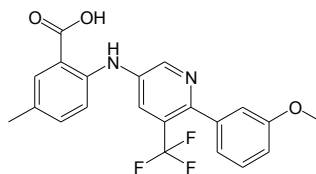
ESI/MS (m/e, %): 395 [(M+1)⁺, 100].

20 B. Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,076 g, rendimiento 55%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,150 g, 0,38 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 67



25

Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,055 g, rendimiento 43%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,29 mmol, 0,058 g) y el Intermedio 45 (0,29 mmol, 0,078 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,42-1,46 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,36-4,43 (c, 2H), 6,97-7,00 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08-7,11 (d, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,88-7,90 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 431 [(M+1) $^+$, 100].

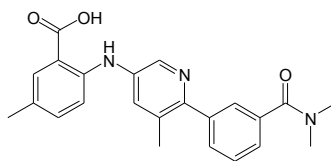
5 **B. Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

Se obtuvo (0,022 g, rendimiento 42%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,055 g, 0,13 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,25 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,96-7,01 (m, 3H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 8,67 (s, 1H).

10 ESI/MS (m/e, %): 403 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 68



Ácido 2-(6-(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-(Dimetilcarbamoyl)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

15 Se obtuvo (0,125 g, rendimiento 40%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 47 (0,76 mmol, 0,195 g).

ESI/MS (m/e, %): 418 [(M+1) $^+$, 100].

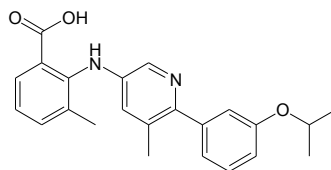
B. Ácido 2-(6-(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

20 Se obtuvo (0,060 g, rendimiento 50%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,125 g, 0,30 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,78 (m, 1H), 8,52 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 390 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 69



25

Ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *tert*-butilo

Se obtuvo (0,25 g, rendimiento 94) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 62 (0,62 mmol, 0,197 g) y el Intermedio 43 (0,62 mmol, 0,150 g).

30 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,31 (d, 3 H), 1,34 (d, 3 H), 1,56 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,33 - 4,71 (m, 1 H), 6,65 - 6,91 (m, 2 H), 6,98 - 7,13 (m, 3 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,82 (dd, $J=7,81$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J=2,73$ Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 433 [(M+1) $^+$, 90].

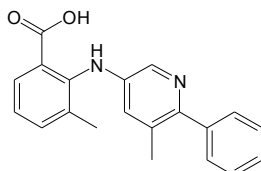
B. Ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoico

35 Se obtuvo (0,092 g, rendimiento 28%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,65 mmol).

δ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 1,28 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,53 - 4,78 (m, 1 H), 6,93 - 7,14 (m, 3 H), 7,19 (s, 1 H), 7,32 (t, $J=7,44$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J=7,44$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1) $^+$, 100].

5 Ejemplo 70



Ácido 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. 3-Metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,280 g, rendimiento 90%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 62 (0,82 mmol, 0,260 g) y el Intermedio 2 (0,81 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,58 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 6,84 (d, $J=2,73$ Hz, 1H), 6,97 - 7,15 (m, $J=7,61$, 7,61 Hz, 1H), 7,28 - 7,58 (m, 6H), 7,86 (m, 1H), 8,06 (d, $J=2,73$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).

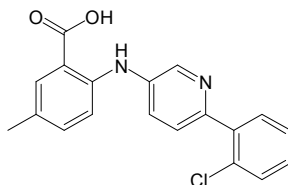
ESI/MS (m/e, %): 375 [(M+1) $^+$, 90].

B. Ácido 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,120 g, rendimiento 42%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,67 mmol).

δ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 2,19 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,31 (t, $J=7,63$ Hz, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 6H), 7,77 (d, $J=6,65$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=2,74$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 71



20

Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2-Clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,043 g, rendimiento 43%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 15 (0,25 mmol, 0,090 g) y ácido 2-clorofenilborónico (0,37 mmol, 0,058 g).

25 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,62 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 395 [(M+1) $^+$, 100].

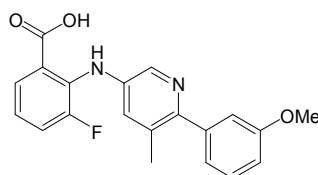
B. Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

30 Se obtuvo (0,020 g, rendimiento 54%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,042 g, 0,11 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 2,27 (s, 3H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,56-8,58 (d, 1H), 9,58 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 339 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 72



Ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. 3-Fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de *tert*-butilo

5 Se obtuvo (0,310 g, rendimiento 80%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 63 (0,91 mmol, 0,250 g) y el Intermedio 48 (0,91 mmol, 0,195 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,60 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,90-7,38 (m, 7H), 7,78 (d, $J=7,81$ Hz, 1H), 8,06 - 8,45 (m, 1H), 9,05 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 409 [(M+1) $^+$, 97].

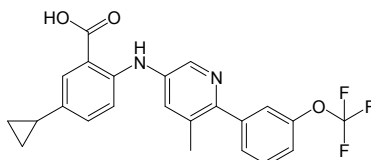
B. Ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

10 Se obtuvo (0,258 g, rendimiento 74%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de *tert*-butilo (0,300 g, 0,73 mmol).

δ RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,31 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,93 - 7,69 (m, 7H,) 7,81 (d, $J=7,81$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1) $^+$, 100].

15 Ejemplo 73



Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

20 Se obtuvo (0,300 g, rendimiento 99%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,67 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 41 (0,67 mmol, 0,179 g).

ESI/MS (m/e, %): 457 [(M+1) $^+$, 100].

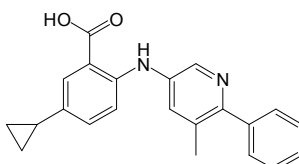
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,300 g, rendimiento 68%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,125 g, 0,30 mmol).

25 δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,63 (cd, 2H), 0,90 (cd, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 7,12 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 8,46 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 429 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 74



30 Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,245 g, rendimiento 99%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,67 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 2 (0,67 mmol, 0,123 g).

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100].

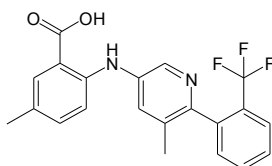
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

- 5 Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 29%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,245 g, 0,67 mmol).

δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,63 (c, 2H), 0,90 (c, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38-7,58 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 345 [(M+1)⁺, 100].

10 Ejemplo 75



Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

- 15 Se obtuvo (0,032 g, rendimiento 14%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y ácido 2-(trifluorometil)-fenilborónico (0,53 mmol, 0,151 g).

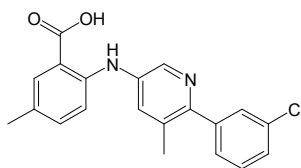
B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,016 g, rendimiento 55%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo (0,032 g, 0,072 mmol).

- 20 δ RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): 2,01 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,46 (d, *J*=6,25 Hz, 1H), 7,59 - 8,02 (m, 5 H), 8,37 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)⁺, 96].

Ejemplo 76



Ácido 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- 25 **A. 2-(6-(3-Clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo**

Se obtuvo (0,165 g, rendimiento 76%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y ácido 3-clorofenilborónico (0,53 mmol, 0,124 g).

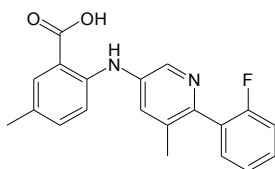
B. Ácido 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- 30 Se obtuvo (0,118 g, rendimiento 83%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,165 g, 0,40 mmol).

δ RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,23 - 7,42 (m, 1H), 7,43 - 7,83 (m, 7H), 8,43 (d, *J*=2,73 Hz, 1H), 9,53 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)⁺, 94].

Ejemplo 77

**Ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico****A. 2-(6-(2-Fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo**

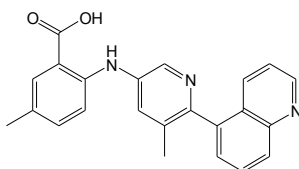
5 Se obtuvo (0,310 g, rendimiento 74%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,400 g) y ácido 2-fluorofenilborónico (1,60 mmol, 0,224 g).

B. Ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,262 g, rendimiento 74%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,310 g, 0,79 mmol).

10 δ RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 2,18 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,14 - 7,65 (m, 6H), 7,68 - 7,92 (m, 2H), 8,45 (d, $J=2,34$ Hz, 1H), 9,55 (s, 1 H).

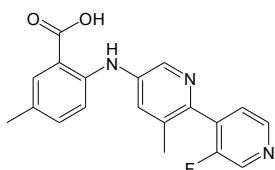
ESI/MS (m/e, %): 337 [(M+1) $^+$, 96].

Ejemplo 78**Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico****15 A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo**

Se obtuvo (0,683 g, rendimiento 94%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (1,46 mmol, 0,550 g) y ácido quinolin-5-ilborónico (2,19 mmol, 0,378 g).

B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

20 Se obtuvo (0,562 g, rendimiento 85%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo (0,583 g, 1,37 mmol).

Ejemplo 79**Ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico****A. 2-(3'-Fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo**

25 En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante 4,5 horas una mezcla del Intermedio 16 (1,46 mmol, 0,550 g), 3-fluoro-4-(tributylestannil)piridina (1,46 mmol, 0,564 g), PdCl₂dppf.DCM (0,15 mmol, 0,120 g) y CuI (0,42 mmol, 0,080 g) en DMF (10 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se extrajo entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo y proporcionando 0,360 g (rendimiento 62%) del derivado éster correspondiente.

30 ESI/MS (m/e, %): 394 [(M+1) $^+$, 100].

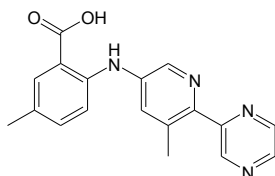
B. Ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,291 g, rendimiento 72%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,351 g, 0,89 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,29 (s, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,65-8,67 (m, 2H).

ESI/MS (m/e, %): 322 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 80



5

Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,100 g, rendimiento 50%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 79 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y 2-(tributylestannil)pirazina (0,53 mmol, 0,196 g).

10 B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoico

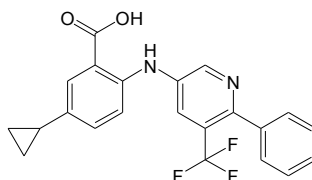
Se obtuvo (0,048 g, rendimiento 56%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,25 mmol).

15

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,20 - 7,40 (m, 2H), 7,54 (dd, $J=6,44$, 4,88 Hz, 1H), 7,66 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,44 (d, $J=3,12$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J=4,68$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 9,54 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 338 [(M+1) $^+$, 98].

Ejemplo 81



Ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

20 A. 5-Ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,043 g, rendimiento 28%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,36 mmol, 0,080 g) y el Intermedio 1 (0,43 mmol, 0,084 g).

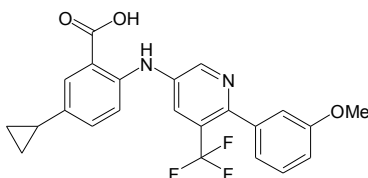
ESI/MS (m/e, %): 427 [(M+1) $^+$, 100].

B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

25 Se obtuvo (0,028 g, rendimiento 70%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,043 g, 0,10 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 399 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 82



30 Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,518 g, rendimiento 55%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (1,1 mmol, 0,250 g) y el Intermedio 45 (1,12 mmol, 0,300 g).

ESI/MS (m/e, %): 457 [(M+1)⁺, 100].

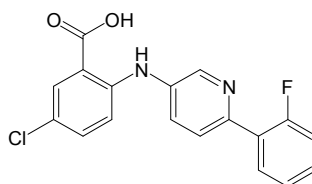
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

- 5 Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 27%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,518 g, 0,61 mmol).

δ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,65 (c, 2H), 0,94 (c, 2H), 1,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,98-7,09 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,73 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 429 [(M+1)⁺, 100].

10 Ejemplo 83



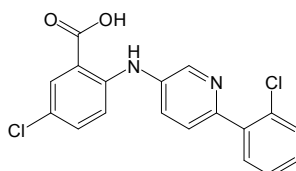
Ácido 5-cloro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

- 15 En un tubo schlenck, se calentó a 80°C durante 14 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla del Intermedio 65 (0,92 mmol, 0,300 g), ácido 2-fluorofenilborónico (1,10 mmol, 0,154 g), Pd(PPh₃)₄ (0,06 mmol, 0,064 g) y K₂CO₃ (2,56 mmol, 0,354 g) en una mezcla de tolueno/metanol (12,5 ml, 4:1). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó. La mezcla bruta se purificó sobre fase inversa usando un gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo/metanol proporcionando 0,157 g (rendimiento 49%) del producto esperado.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,4 (m, 5H), 7,9 (m, 4H), 8,7 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

- 20 ESI/MS (m/e, %): 343 [(M+1)⁺, 100], 345 [(M+1)⁺, 35]

Ejemplo 84



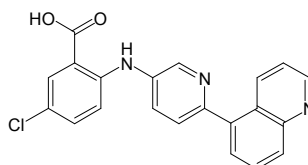
Ácido 5-cloro-2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

- 25 Se obtuvo (0,083 g, rendimiento 29%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 65 (0,76 mmol, 0,250 g) y ácido 2-clorofenilborónico (0,91 mmol, 0,143 g).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,3 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,6 (m, 2 H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,8 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 9,7 (s, 1 H), 13,6 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 359 [(M+1)⁺, 100], 361 [(M+1)⁺, 60], 363 [(M+1)⁺, 15]

Ejemplo 85



30

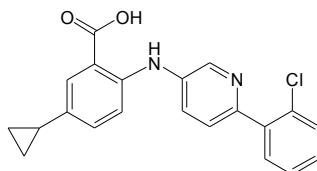
Ácido 5-cloro-2-(6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,160 g, rendimiento 53%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 65 (0,76 mmol, 0,250 g) y ácido quinolin-5-ilborónico (0,91 mmol, 0,158 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7,4 (m, 2H), 7,6 (dd, $J=8,6$, 3,9 Hz, 1H), 7,7 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,8 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,1 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,6 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,7 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,9 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 376 [(M+1) $^+$, 100], 378 [(M+1) $^+$, 35]

5 Ejemplo 86



Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(6-(2-Clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,141 g, rendimiento 62%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,58 mmol, 0,130 g) y el Intermedio 49 (0,58 mmol, 0,118 g).

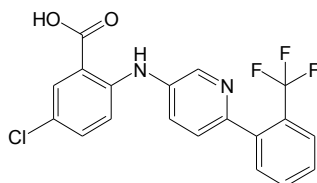
ESI/MS (m/e, %): 393 [(M+1) $^+$, 100].

B. Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (0,051 g, rendimiento 39%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de etilo (0,141 g, 0,36 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 365 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 87



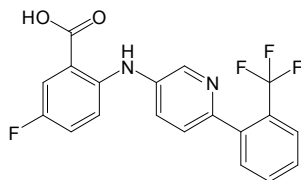
Ácido 5-cloro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,064 g, rendimiento 21%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 65 (0,76 mmol, 0,250 g) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0,83 mmol, 0,158 g). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el material sólido se lavó con éter y metanol.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7,3 (m, 3H), 7,7 (m, 5H), 8,0 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 393 [(M+1) $^+$, 100], 395 [(M+1) $^+$, 35].

Ejemplo 88



25

Ácido 5-fluoro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

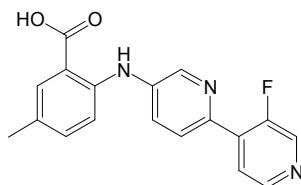
En un tubo schlenck, se calentó a 130°C durante 14 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla del Intermedio 52 (0,91 mmol, 0,200 g), ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (0,94 mmol, 0,225 g), Cu (0,16 mmol, 0,010 g), Cu₂O (0,06 mmol, 0,009 g), K₂CO₃ (1,01 mmol, 0,140 g) en dietoxietano (1,5 ml). La mezcla bruta se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se evaporó y el residuo sólido se purificó por fase inversa usando un gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo/metanol proporcionando 0,092 g (rendimiento 27%) del producto esperado.

30

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,4 (m, 2H), 7,4 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,6 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,5 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 9,6 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 377 $[(M+1)^+, 100]$.

Ejemplo 89



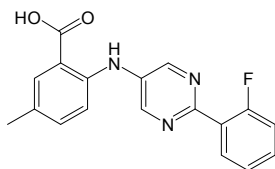
Ácido 2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,082 g, rendimiento 46%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (0,56 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 37 (0,55 mmol, 0,253 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,27 (s, 3H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,86-7,89 (d, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 8,49-8,51 (d, 1H), 8,63-8,66 (m, 2H), 9,63 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 324 $[(M+1)^+, 100]$.

Ejemplo 90



Ácido 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(2-(2-Fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,138 g, rendimiento 21%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 11 (1,41 mmol, 0,293 g) y el Intermedio 39 (1,42 mmol, 0,466 g).

ESI/MS (m/e, %): 380 $[(M+1)^+, 100]$.

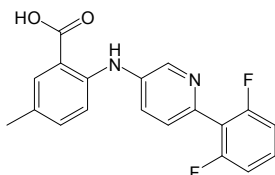
B. Ácido 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,060 g, rendimiento 63%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,138 g, 0,29 mmol).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,3 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,7 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 324 $[(M+1)^+, 100]$.

Ejemplo 91



Ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2,6-Difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,133 g, rendimiento 48%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 51 (0,76 mmol, 0,156 g) y el Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,41-1,46 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,35-4,42 (c, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,63-7,67 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,64-8,66 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 369 [(M+1) $^+$, 100].

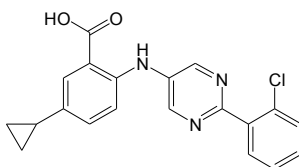
5 **B. Ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico**

Se obtuvo (0,080 g, rendimiento 65%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,133 g, 0,36 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,25 (s, 3H), 7,14-7,32 (m, 4H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,71-7,72 (d, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 8,54-8,55 (d, 1H).

10 ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 92



Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(2-(2-Clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

15 Se obtuvo (0,210 g, rendimiento 72%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 23 (0,76 mmol, 0,202 g) y el Intermedio 57 (0,75 mmol, 0,165 g).

ESI/MS (m/e, %): 380 [(M+1) $^+$, 100], 382 [(M+1) $^+$, 35].

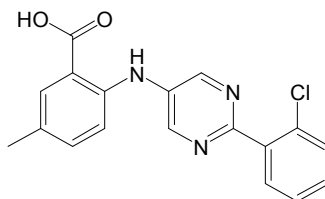
B. Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

20 Se obtuvo (0,170 g, rendimiento 81%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo (0,210 g, 0,55 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,2 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 7,8 (dd, $J=8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,0 (m, 2 H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,3 (m, 1H), 9,4 (s, 2H), 10,0 (s, 1H), 13,8 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 366 [(M+1) $^+$, 100], 368 [(M+1) $^+$, 35].

25 **Ejemplo 93**



Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(2-(2-Clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo

30 Se obtuvo (0,203 g, rendimiento 69%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 23 (0,74 mmol, 0,200 g) y el Intermedio 11 (0,75 mmol, 0,165 g).

ESI/MS (m/e, %): 396 [(M+1) $^+$, 100], 398 [(M+1) $^+$, 35].

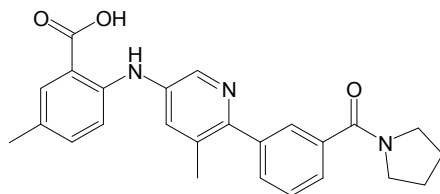
B. Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,170 g, rendimiento 97%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *tert*-butilo (0,203 g, 0,51 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,3 (s, 3H), 7,3 (d, $J=3,9$ Hz, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,5 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 340 [(M+1) $^+$, 100], 342 [(M+1) $^+$, 35].

Ejemplo 94



5

Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

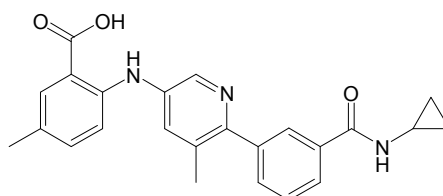
Se obtuvo (0,050 g, rendimiento 39%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 67 (0,31 mmol, 0,100 g) y ácido 3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (0,37 mmol, 0,082 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,59 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

10

ESI/MS (m/e, %): 402 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 95



Ácido 2-(6-(3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

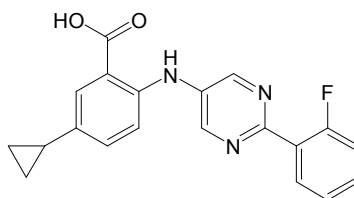
Se obtuvo (0,055 g, rendimiento 44%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 67 (0,31 mmol, 0,100 g) y ácido 3-(ciclopropilcarbamoyl)fenilborónico (0,38 mmol, 0,077 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,84 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

20

ESI/MS (m/e, %): 416 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 96



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

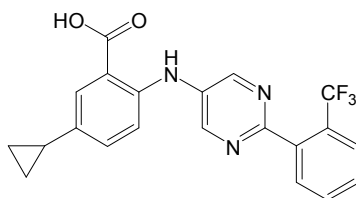
Se obtuvo (0,140 g, rendimiento 39%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 88 partiendo del Intermedio 39 (1,01 mmol, 0,255 g) y el Intermedio 57 (1,47 mmol, 0,261 g).

25

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,6 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 0,9 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 7,2 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,5 (s, 1H), 13,2 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 350 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 97

**Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico****A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo**

5 Se obtuvo (0,290 g, 34% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 (1,89 mmol, 0,660 g) y ácido 3-(trifluorometil) fenilborónico (2,89 mmol, 0,550 g).

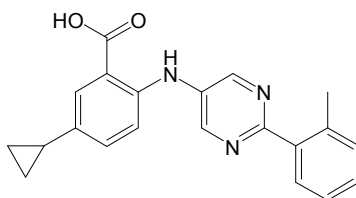
ESI/MS (m/e, %): 414 [(M+1)+, 100]

B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,167 g, 63% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo (0,290 g, 0,64 mmol).

10 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 7,8 (m, 5 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 400 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 98**15 Ácido 5-ciclopropil-2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoico****A. 5-Ciclopropil-2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo**

Se obtuvo (rendimiento 34 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido o-tolilborónico.

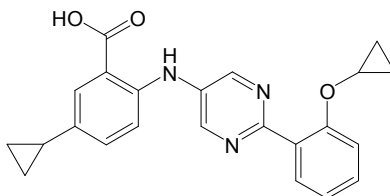
ESI/MS (m/e, %): 360 [(M+1)+, 100]

20 B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 77 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (s, 1 H) 2,5 (s, 3 H) 7,2 (m, 5 H) 7,7 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

25 ESI/MS (m/e, %): 346 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 99**Ácido 2-(2-(2-Ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico****A. 2-(2-(2-Ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo**

Se obtuvo (rendimiento 72 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y del Intermedio 69.

ESI/MS (m/e, %): 402 [(M+1)+, 100]

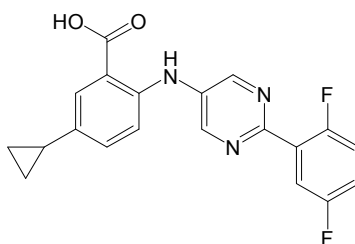
B. Ácido 2-(2-(2-Ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

- 5 Se obtuvo (rendimiento 75 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (m, 8 H) 1,9 (m, 1 H) 3,9 (s, 1 H) 7,1 (m, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 388 [(M+1)+, 100]

10 Ejemplo 100



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

- 15 Se obtuvo (rendimiento 62 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido 2,5-difluorofenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 382 [(M+1)+, 100]

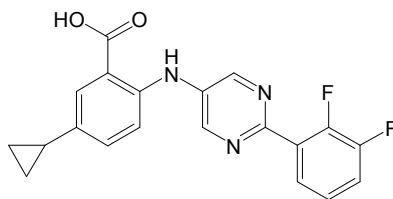
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

- 20 Se obtuvo (rendimiento 88 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H) 1,9 (s, 1 H) 7,3 (m, 4 H) 7,7 (m, 2 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H) 13,3 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 368 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 101



25

Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 71 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido 2,3-difluorofenilborónico.

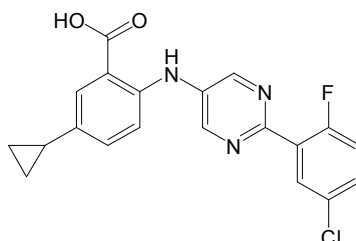
- 30 ESI/MS (m/e, %): 382 [(M+1)+, 100]

B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 93 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo.

5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,3 (m, 3 H) 7,5 (m, 1 H) 7,7 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 368 [(M+1) $^+$, 100]

Ejemplo 102**Ácido 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico****10 A. 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo**

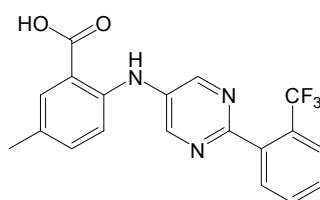
Se obtuvo (rendimiento 70 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 398 [(M+1) $^+$, 100], 400 [(M+1) $^+$, 35].

B. Ácido 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico**15 Se obtuvo (rendimiento 45 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo.**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,2 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (m, 1 H) 7,7 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 8,0 (dd, $J=6,7, 2,7$ Hz, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H) 13,3 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 384 [(M+1) $^+$, 100], 386 [(M+1) $^+$, 35].

20 Ejemplo 103**Ácido 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico****A. 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de terc-butilo****25 Se obtuvo (rendimiento 86 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 partiendo del Intermedio 11 y del Intermedio 74.**

ESI/MS (m/e, %): 388 [(M+1) $^+$, 100].

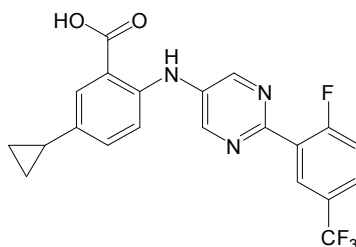
B. Ácido 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 88 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de terc-butilo.

30 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,7 (dd, $J=7,8, 3,7$ Hz, 1 H) 7,8 (s, 3 H) 7,9 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,6 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 374 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 104



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

5 A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 47 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A), partiendo del Intermedio 17 y ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 404 [(M+1)⁺, 100].

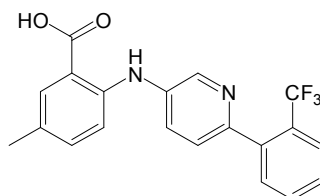
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

10 Se obtuvo (rendimiento 44 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de terc-butilo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,2 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 7,4 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 7,7 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 7,9 (dd, *J*=5,5, 3,5 Hz, 1 H) 8,4 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,9 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H) 13,3 (s, 1 H)

15 ESI/MS (m/e, %): 418 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 105



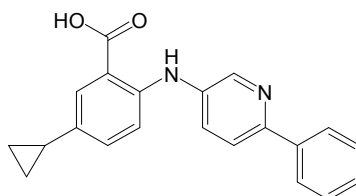
Ácido 5-metil-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

20 Se obtuvo (rendimiento 9 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo del Intermedio 52 y de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 2 H) 7,4 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,6 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 7,6 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H) 7,8 (m, 3 H) 7,9 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 106



25

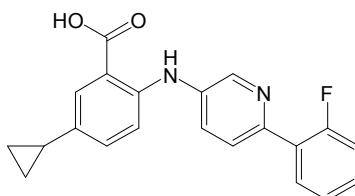
Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 44 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 70 y del Intermedio 12.

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (q, $J=6,0$ Hz, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,4 (t, $J=7,0$ Hz, 1 H) 7,4 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H) 7,7 (m, 2 H) 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,0 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 331 $[(M+1)^+, 100]$.

Ejemplo 107



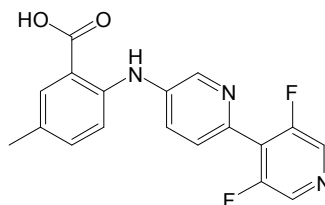
Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

10 Se obtuvo (rendimiento 14 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 50 y del Intermedio 12.

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,3 (m, 5 H) 7,7 (m, 3 H) 7,9 (m, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 349 $[(M+1)^+, 100]$.

15 Ejemplo 108



Ácido 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(3',5'-Difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

20 Se obtuvo (rendimiento 29 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 y del Intermedio 71.

ESI/MS (m/e, %): 370 $[(M+1)^+, 100]$.

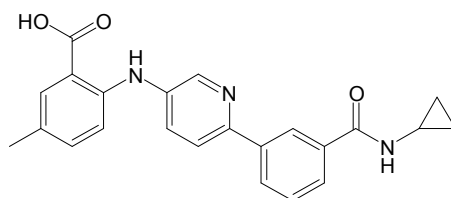
B. Ácido 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (rendimiento 51 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21 (etapa B) partiendo de 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de metilo.

25 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,2 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 7,6 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,6 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 8,7 (m, 2 H)

ESI/MS (m/e, %): 342 $[(M+1)^+, 100]$.

Ejemplo 109

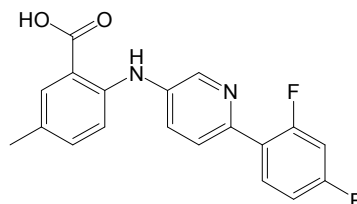


Ácido 2-(6-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (rendimiento 59 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 partiendo del Intermedio 13 y de ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,7 (m, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,9 (m, 1 H) 7,3 (s, 2 H) 7,5 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,8 (m, 3 H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,2 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 2 H) 9,7 (s, 1 H)
- ESI/MS (m/e, %): 388 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 110

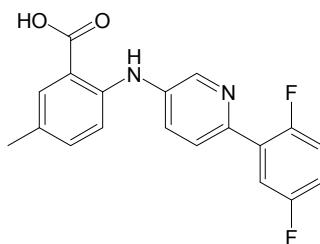


10 Ácido 2-(6-(2,4-Difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (45% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 13 y ácido 2,4-difluorofenilborónico.

- ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 4 H) 7,7 (m, 3 H) 8,0 (m, 1 H) 8,6 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 9,6 (s, 1 H) 13,2 (s, 1 H)
- 15 ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 111



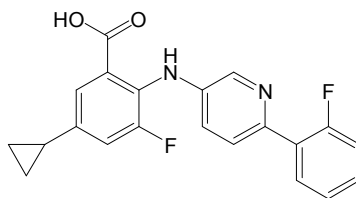
Ácido 2-(6-(2,5-Difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- 20 Se obtuvo (33% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 13 y ácido 2,5-difluorofenilborónico.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,4 (m, 4 H) 7,8 (m, 4 H) 8,6 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 112



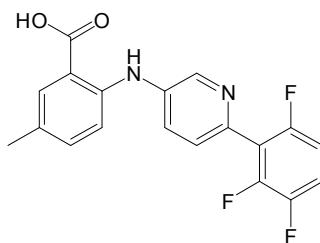
Ácido 5-ciclopropil-3-fluoro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (22% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, partiendo del Intermedio 50 y del Intermedio 72.

- 5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,7 (m, 2 H) 1,0 (m, 2 H) 2,0 (m, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,2 (m, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, $J=8,8, 2,1$ Hz, 1 H) 7,9 (m, 1 H) 8,3 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 113



- 10 **Ácido 5-metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

A. 5-Metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

Se obtuvo (93% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 51, partiendo del Intermedio 15 y 1,2,4-trifluorobenceno.

ESI/MS (m/e, %): 415 [(M+1) $^+$, 100].

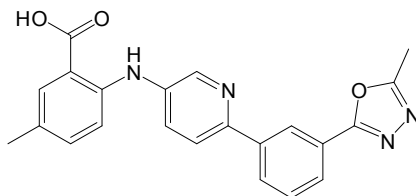
- 15 **B. Ácido 5-metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico**

Se obtuvo (66% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 3 H) 7,6 (m, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 8,6 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

- 20 ESI/MS (m/e, %): 359 [(M+1) $^+$, 100].

Ejemplo 114



Ácido 5-metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

- 25 Se obtuvo (74% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 15 y del Intermedio 73.

ESI/MS (m/e, %): 443 [(M+1)⁺, 100].

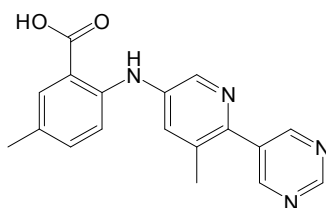
B. Ácido 5-metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (74% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,6 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,7 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,0 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 8,0 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 8,3 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (m, 2 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 115



10 Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

Se obtuvo (64% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 16 y ácido pirimidin-5-ilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1)⁺, 100].

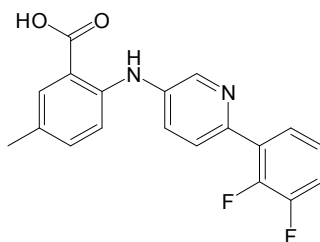
15 B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (89% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,4 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,7 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,5 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,0 (s, 2 H) 9,2 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)

20 ESI/MS (m/e, %): 321 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 116



Ácido 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo

25 Se obtuvo (85% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 15 y ácido 2,3-difluorofenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 397 [(M+1)⁺, 100].

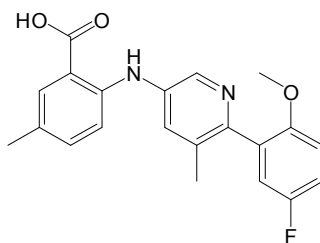
B. Ácido 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

30 Se obtuvo (73% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 3 H) 7,5 (m, 1 H) 7,7 (m, 4 H) 8,6 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)⁺, 100].

Ejemplo 117



Ácido 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

5 A. 2-(6-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo

Se obtuvo (78% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 16 y 5-fluoro-2-metoxiácido fenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 423 [(M+1)⁺, 100].

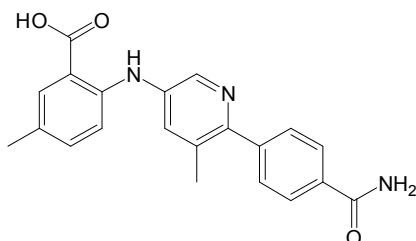
B. Ácido 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

10 Se obtuvo (77% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,1 (s, 3 H) 2,3 (s, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 7,2 (m, 2 H) 7,3 (m, 3 H) 7,8 (m, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1)⁺, 100].

15 Ejemplo 118



Ácido 2-(6-(4-carbamoylphenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. Ácido 2-(6-(4-carbamoylphenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

20 Se obtuvo (62% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 16 y ácido 4-carbamoylphenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 418 [(M+1)⁺, 100].

B. Ácido 2-(6-(4-carbamoylphenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (78% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 2-(6-(4-carbamoylphenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo.

25 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,3 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,7 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 8,0 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (d, *J*=2,3 Hz, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 362 [(M+1)⁺, 100].

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de inhibición de la actividad de DHODH humana

30 Se estudiaron la actividad de DHODH y su inhibición usando un ensayo de reducción de cromógeno con DCIP (2,6-diclorofenol-indofenol). La oxidación del sustrato (Dihidroorotato, L-DHO), así como la reducción del cosustrato

(coenzima Q, CoQ) está asociada con la reducción del cromógeno, por ello, la actividad enzimática da lugar a una pérdida de la absorbancia de cromógeno a 600 nm.

5 Se incubaron extractos de enzima (8 μ l, $\sim$ 1,5 μ g de proteína humana) en placas de 96 pocillos. La mezcla de ensayo (200 μ l) contenía CoQD 200 μ M, L-DHO 100 μ M, DCIP 120 μ M en el tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, Glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,05%) y 2 μ l de compuesto de ensayo. Los compuestos se disolvieron en DMSO en una concentración madre de 1 mM, y se ensayaron en diferentes concentraciones que variaron de 10 μ M a 1 pM para calcular una CI_{50} (concentración de inhibidor requerida para una inhibición del 50%).

10 La reacción se inició añadiendo la enzima y luego se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de medir la reducción de DCIP contando la disminución en la absorbancia a 600 nm usando instrumentación convencional (Spectramax).

Todas las reacciones se llevaron a cabo por duplicado y se representaron gráficos, que determinan los valores de CI_{50} para cada compuesto usando el programa ABase.

La Tabla 1 muestra las actividades en el ensayo de inhibición de DHODH humana de algunos compuestos de la presente invención que muestra que estos compuestos son potentes inhibidores de DHODH.

Ejemplo	CI_{50} sobre DHODH h(nM)
1	105
4	98
6	57
7	49
8	18
14	57
15	113
18	62
19	10
22	114
25	28
30	41
31	119
34	109
41	190
42	30
44	78
50	138
51	21
54	19
56	91
58	53
61	28
62	11

64	14
65	190
66	97
67	12
68	33
71	32
73	5
74	6
75	20
76	10
77	5
79	37
81	2
82	7
84	145
86	4
89	90
91	19
92	3
93	57
94	9
95	12
96	10
97	9
98	12
100	38
104	21
107	8
110	146
113	77
117	46

Ensayo funcional: Inhibición de la proliferación de linfocitos

5 Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de voluntarios sanos usando centrifugación por densidad en Ficoll. Las células se cultivaron a 1×10^5 células por pocillo en placas de fondo plano de 96 pocillos en RPMI 1640 completado con suero bovino fetal al 5%, L-glutamina 2mM y penicilina/estreptomicina. Seguidamente, se activaron PBMC con 1µg/ml de fitohemaglutinina (PHA, Sigma) y se incubó con una serie de diluciones de

diferentes concentraciones de compuestos de ensayo durante 3 días. Después de este período, las células se pulsaron con 0,5 μCi por pocillo de timidina tritiada y se incubaron durante la noche. Seguidamente, se recogieron los cultivos en papeles de filtro y se realizó el recuento con un B-counter. Se calculó el valor de CI_{50} para cada compuesto a partir de las curvas de dosis-respuesta.

- 5 Los compuestos de la invención que se han ensayado usando este ensayo tuvieron una CI_{50} menor que 10 μM . Los compuestos preferidos de la invención tuvieron CI_{50} menores que 4 μM , preferiblemente menores que 2 μM , lo más preferiblemente menores que 1 μM .

Como se muestra por estos resultados, los compuestos de la invención inhiben de forma eficaz DHODH, inhibiendo por tanto la proliferación de células con una alta renovación, en particular linfocitos.

- 10 Los derivados de ácido azabifenilaminobenzoico de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora por tratamiento con inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa. Tales enfermedades incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.
- 15 Por consiguiente, los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sus sales se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano o animal que comprende administrar a un sujeto que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz de derivado del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 Los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora por tratamiento con un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o mas sustancias activas adicionales que se conocen por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e

- 25 inflamatorias, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas tales como (a) anticuerpos monoclonales anti-TNF- α como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) compuestos antimetabolito como Mizoribina, ciclofosfamida y azatiopirina, (c) inhibidores de calcineurina (PP-2B) / inhibidores de la expresión de INS como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika, (d) inhibidores de ciclooxigenasa como Aceclofenaco, Diclofenaco, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Cimicoxib y LAS-34475 de Laboratorios Almirall, S.A., (e) antagonistas de TNF- α como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (f) inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB) como Sulfasalazina e Igratimod, (g) antagonistas del receptor IL-1 como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (h) inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea, (i) inhibidores de Inosina 5'-Monofosfato
- 35 Deshidrogenasa (IMPDH) como Mizoribina, Ribavirina, Tiazofurina, Amitivir, Micofenolato mofetil, Ribamidina y Merimepodib, (j) Glucocorticoides como Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona, Cortisol, Hidrocortisona, Triamcinolona acetónido, Fluocinolona acetónido, Fluocinonida, Clorcortolona pivalato, Hidrocortisona aceponato, Metilprednisolona suleptanato, Betametasona butirato propionato, Deltacortisona, Deltadeshidrocortisona, Prednisona, Dexametasona fosfato sódico, Triamcinolona, Betametasona valerato, Betametasona, Hidrocortisona succinato sódico, Prednisolona fosfato sódico, Hidrocortisona probutato y Difluprednato, (k) anticuerpos
- 40 monoclonales Anti-CD20 como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (l) terapias celulares dirigidas a linfocitos B como BLYSS, BAFF, TACI-Ig y APRIL, (m) inhibidores de p38 como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Clormetiazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 y BMS-582949 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 y PH-797804 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku) y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patente española números P200600396 y P200602174, (n) inhibidores de Jak3 como CP690550 de Pfizer, (o) inhibidores de Syk como R-112, R-406 y R-788
- 50 todos de Rigel, (p) inhibidores de MEK como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 (de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), (q) antagonista del receptor P2X7 como AZD-9056 de AstraZeneca, agonistas de S1P1 como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, (s) anticuerpos monoclonales Anti-CD49 como Natalizumab, (t) inhibidores de integrinas como Cilengitida, Firategrast, hidrocioruro de Valategrast, SB-273005, SB-683698 (todos de Glaxo), HMR-1031 de Sanofi-Aventis, R-1295 de Roche, BMS-587101 de BMS y CDP-323 de UCB Celltech, (u) anticuerpos monoclonales Anti-CD88 como Eculizumab y Pexelizumab, (v) antagonistas del receptor IL-6 como CBP-1011 de InKine y C-326 de Amgen, (w) anticuerpos monoclonales Anti IL-6 como Elsilimomab, CNTO-328 de Centocor y VX-30 de Vaccinex, (x) anticuerpos monoclonales Anti-CD152 como Ipilimumab y Ticilimumab, (y) proteínas de fusión que comprenden el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unido a porciones de
- 60 inmunoglobulina humana G1 como Abatacept, (z) Agentes útiles en el tratamiento de trastornos óseos como Bisfosfonatos como Tiludronato disódico, Clodronato disódico, Pamidronato disódico, Etidronato disódico, Xydiphone

(sal de K,Na), Alendronato sódico, Neridronato, Dimetil-APD, sal sódica del ácido olpadrónico, ácido minodróico, Apomina, Ibandronato sódico hidratado y Risedronato sódico, (aa) inhibidores de VEGF Try quinasa como Pegaptanib octasódico, Vatalanib succinato, Sorafenib, Vandetanib, Sunitinib malato, Cediranib, hidrocloreuro de Pazopanib y AE-941 de AEterna Zentaris, (bb) Otros compuestos eficaces en enfermedades autoinmunes como sales de oro, hidroxiclороquinina, Penicilamina, K-832, SMP114 y AD452, (cc) inhibidores de Purina-Nucleósido fosforilasa como hidrocloreuro de Forodesina, R-3421 de Albert Einstein College of Medicine, CI-972 y CI-1000 ambos de Pfizer, (dd) anticuerpos monoclonales Anti-RANKL como Denosumab, (ee) anticuerpos monoclonales Anti-CD25 como Inolimomab, Dacliximab, Basiliximab y LMB-2 del US National Cancer Institute, (ff) inhibidores de Histona Desacetilasa (HDAC) como Divalproex sódico, Acetildinalina, Depsipeptido, butirato sódico, fenilbutirato sódico, Vorinostat, MS-27-275 de Mitsui, ácido valproico, Piroxamida, Tributirina, PX-105684 de TopoTarget, MG-0103 de MetilGene, G2M-777 de TopoTarget y CG-781 de Celera y (gg) anticuerpos monoclonales Anti factor estimulador de colonias (GM-CSF) como KB-002 de KaloBios.

Cuando los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención se usan en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis puede ser ventajoso usarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis. Compuestos activos particularmente preferidos para combinar con los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis son (a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) antagonistas de TNF-alfa como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (c) inhibidores de calcineurina (PP-2B) /inhibidores de la expresión de INS como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isoteknika, (d) antagonistas del receptor IL-1 como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (e) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab y TRU -015 de Trubion Pharmaceuticals, (f) inhibidores de p38 como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Clorometiazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 y BMS-582949 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 y PH-797804 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patente española números P200600396 y P200602174, (g) inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB) como Sulfasalazina e Igaratimod y (h) inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) como Metotrexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea.

Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de alivio mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa. Así, la presente solicitud incluye procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Ejemplos preferidos de tales trastornos son artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, más preferiblemente artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis y lo más preferiblemente artritis reumatoide.

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno a tratar, por ejemplo, por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida y similares); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones o aerosoles nasales y similares); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa y similares) o por inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión y similares).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de la invención, y los otros compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una realización de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de la invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas como cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contiene cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o granulado; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión aceite en agua o emulsión agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe consistirá por lo general en 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 aromatizante o colorante.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida como polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un ligante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o ranurarse opcionalmente y se pueden formular para que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde el mismo.

Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier rutina de encapsulación, por ejemplo, el uso de los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para la preparación de dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosa, silicatos o aceites y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísters de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general de 2 µg a 150 µg de cada uno de los ingredientes terapéuticamente activos. Como alternativa, el ingrediente(s) activo(s) puede presentarse sin excipientes.

Composiciones típicas para la administración nasal incluyen los citados antes para inhalación y además incluyen composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que pueden administrarse por una bomba nasal.

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

Con preferencia, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente pueda administrar una única dosis.

La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, naturalmente, con el compuesto activo particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

Dosis eficaces varían normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos por día. Con preferencia, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

Cuando se usan combinaciones de agentes activos, se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o muy próximos en el tiempo. Como alternativa, uno o dos agentes activos se podrían tomar por la mañana y el otro(s) más tarde. O en otro escenario, uno o dos agentes activos se podrían tomar dos veces al día y el otro (s) una vez al día bien al mismo tiempo como ocurre en una de las dosificaciones dos veces al día o por separado. Con preferencia, al menos dos y, más preferiblemente todos, los agentes activos se tomarán juntos al mismo tiempo. Con preferencia, al menos dos y, más preferiblemente todos los agentes activos, se administrarán como una mezcla.

Las siguientes formas de preparación se citan como ejemplos de formulación:

COMPOSICIÓN EJEMPLO 1

Se prepararon de acuerdo con la siguiente formulación 50.000 cápsulas, que contienen cada una 100 mg de ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino) benzoico (ingrediente activo):

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

5

Procedimiento

Los anteriores ingredientes se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en un mezclador adecuado y se llenaron en 50.000 cápsulas de gelatina.

COMPOSICIÓN EJEMPLO 2

- 10 Se prepararon a partir de la siguiente formulación 50.000 comprimidos que contienen cada uno 50 mg de ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino) benzoico (ingrediente activo):

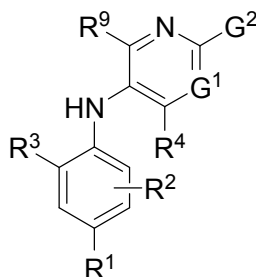
Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil almidón	0,4 Kg
Estearil fumarato sódico	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

Procedimiento

- 15 Se hicieron pasar todos los polvos a través de una malla con una abertura de 0,6 mm, luego se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron en comprimidos de 300 mg usando un disco de 9 mm y punzones biselados planos. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue aproximadamente 3 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse mediante inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa



5 en la que:

R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$,

R^2 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupo alquilo C_{1-4} ,

R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolilo, $-SO_2NHR^5$ y $-CONHSO_2R^5$, donde

10 R^5 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados,

R^4 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} ,

R^9 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo fenilo,

G^1 representa un grupo seleccionado de N y CR^6 , donde R^6 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroarilo C_{5-7} que

15 contiene N monocíclico, heterociclilo C_{3-7} que contiene N monocíclico y un grupo arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo alquilo C_{1-4} ,

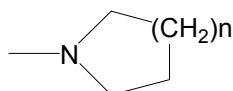
G^2 representa un grupo seleccionado de:

- un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} y $-NR^aR^b$, donde

20 R^a representa un grupo alquilo C_{1-4} y R^b se selecciona de un grupo consistente en grupo alquilo C_{1-4} y grupo alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 a 8 miembros saturado que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional,

- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , cicloalcoxi C_{3-4} , $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-CONR^7R^8$, donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7} , o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula

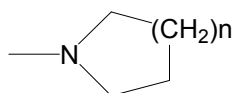


30 en la que n es un número entero de 0 a 3,

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , cicloalcoxi C_{3-4} , ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, estando los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo

35 opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7} , o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 3

o, G² junto con R⁶ forma un grupo carbocíclico C₅₋₁₀ no aromático o un grupo arilo C₆₋₁₀,

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

- 5 **2.** Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el estado patológico o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

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

- 10 (a) R¹ se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo, grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y -CF₃, y/o

(b) R² se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo metilo, y/o

(c) G¹ se selecciona del grupo consistente en átomos de nitrógeno, grupos CCl, CF, CH, C(CH₃), C(ciclopropilo), C(fenilo) y C(CF₃), y/o

- 15 (d) G² representa un grupo seleccionado de:

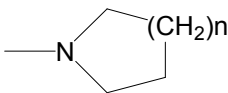
- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₂ y -NR^aR^b, donde

R^a representa un grupo alquilo C₁₋₂ y R^b se selecciona del grupo consistente en grupos alquilo C₁₋₂ y grupos alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₂, o

- 20 R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 ó 7 miembros saturado que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional,

- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₄, y

- 25 • un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalcoxi C₃₋₄, ciano, -CF₃, -OCF₃, -CONR⁷R⁸ y oxadiazolilo, donde el grupo oxadiazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇ y donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄ lineales o ramificados, grupos cicloalquilo C₃₋₄, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula
- 30



en la que n es 1 ó 2,

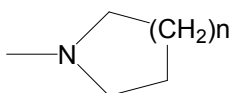
o, G² junto con R⁶ forma un grupo carbocíclico C₆ no aromático o un grupo fenilo, o

- (e) G² representa un grupo seleccionado de:

- 35 • un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi, -NMeEt, -NEt₂, -N(Me)-(CH₂)₂-O-CH₃, 6-morfolinilo, azepan-1-ilo y piperidin-1-ilo,

- un anillo piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de Me y F, y

- 40 • un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, grupos metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilo, ciclopropiloxi, ciano, -CF₃, -OCF₃, oxadiazolilo y -CONR⁷R⁸, donde el grupo oxadiazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo y donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo ciclopropilo, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1,

o, G^2 junto con R^6 forma un grupo carbocíclico C_6 no aromático o un grupo fenilo.

5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^2 representa un grupo seleccionado de grupo metoxi, grupo ciclopropilo y grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , $-CF_3$ y $-OCF_3$,

10 R^2 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupo alquilo C_{1-4} ,

R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolilo, $-SO_2NHR^5$ y $-CONHSO_2R^5$, donde R^5 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados,

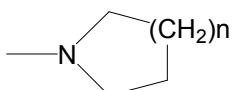
R^4 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4}

R^9 representa un átomo de hidrógeno,

15 G^1 representa un grupo seleccionado de N y CR^6 donde R^6 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-4} , $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroarilo C_{5-7} que contiene N monocíclico, heterocíclico C_{3-7} que contiene N monocíclico y un grupo arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo alquilo C_{1-4} ,

G^2 representa un grupo seleccionado de:

20 • un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , cicloalcoxi C_{3-4} , $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-CONR^7R^8$, donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7} , o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula

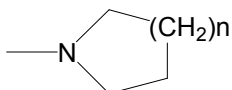


25

en la que n es un número entero de 0 a 3,

y

30 • un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , cicloalcoxi C_{3-4} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, estando los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo opcionalmente sustituidos con grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7} , o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



35 en la que n es un número entero de 0 a 3.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

R^1 se selecciona del grupo consistente en grupos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} y $-CF_3$, y/o

R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno o halógeno, y/o

R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $COOR^5$, $-CONHR^5$ y tetrazolilo, y/o

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y/o

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, y/o

G¹ se selecciona del grupo consistente en átomos de nitrógeno y grupos CH, C(CH₃), C(ciclopropilo), C(fenilo) y C(CF₃), y/o

- 5 G² representa un grupo seleccionado de grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

R¹ se selecciona del grupo consistente en grupos metilo y ciclopropilo, y/o

R² es un átomo de hidrógeno, y/o

- 10 R³ es un grupo -COOH, y/o

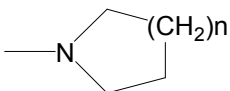
G² representa un grupo seleccionado de del grupo consistente en grupos fenilo, 4-piridilo, 5-quinolinilo y 2-pirazinilo opcionalmente sustituidos.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es un grupo ciclopropilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

- 15 (a) R¹ se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R² representa un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo COOH, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G¹ se selecciona de átomos de nitrógeno y grupos CH, C(CH₃), C(ciclopropilo), C(fenilo) y C(CF₃), y G² representa un grupo seleccionado del grupo consistente en grupos fenilo, 4-piridilo, 5-quinolinilo y 2-pirazinilo opcionalmente sustituidos, y preferiblemente R⁺ representa un átomo de hidrógeno, o

- 20 (b) R¹ se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R² representa un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo COOH, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, G¹ se selecciona de átomo de nitrógeno y grupos CH, C(CH₃) y C(CF₃), y G² representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, fluro, grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, y -CONR⁷R⁸ en donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno y R⁸ representa un grupo ciclopropilo, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que es uno de:

ácido 5-ciclopropil-2-(2-fenilpirimidin-5-ilamino)benzoico

- 30 ácido 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

1-óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina

ácido 5-metil-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(6-hidroxi-5-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

- 35 ácido 5-ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

ácido 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(etil(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-ciclopropil-2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(dietilamino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- 40 ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

- ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
- ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
- ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico
- ácido 5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilamino)benzoico
- 5 ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- ácido 5-ciclopropil-2-(5,6-difenilpiridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
- ácido 5-ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoico
- ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
- 10 ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 5-metil-2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
- ácido 2-(6-(2-ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- 15 ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
- ácido 5-metil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 2-(6-(azepan-1-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- 20 ácido 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
- ácido 2-(3'-cloro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
- ácido 5-metil-2-(3-metil-2,2'-bipiridin-5-ilamino)benzoico
- ácido 2-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico
- 25 ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-fluorobenzoico
- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- 30 ácido 2-(6-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 5-bromo-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 5-cloro-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico
- 35 ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
- ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

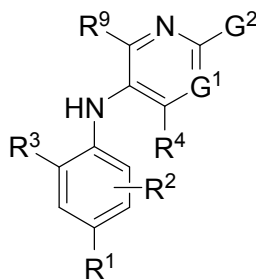
- ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-6-metilbenzoico
 ácido 5-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 5 ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 10 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 15 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 20 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 25 ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 30 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoico
 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 35 ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

- 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
 5 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 10 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 15 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo
 ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 20 ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico
 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo
 ácido 5-cloro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-cloro-2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-cloro-2-(6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico
 25 ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de etilo
 ácido 5-cloro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 5-fluoro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 30 ácido 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo
 ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo
 ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 35 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo
 ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

- ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
 ácido 2-(6-(3-(diclopropilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 5-diclopropil-2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
 ácido 2-(2-(2-trifluorometilfenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 5 ácido 2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(2-(2-fluoro-5-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 10 ácido 2-(2-(2-trifluorometilfenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(2-(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
 15 ácido 2-(6-(3,5-difluoropiridin-4-il)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-ciclopropilcarbamoilfenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropil-3-fluorobenzoico
 20 ácido 2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 ácido 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
 25 ácido 2-(6-(4-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de fórmula (I)



- 30 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁹, G¹ y G² son tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con la condición de que cuando G² representa un átomo de hidrógeno o cloro, un grupo metoxi o butoxi, o junto con R⁶ forma un grupo fenilo, entonces R¹ no es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 para uso en el tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en la reivindicación 11 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad como los definidos en las reivindicaciones 1 ó 2.

15. Un producto de combinación que comprende (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y (ii) otro compuesto seleccionado de:

a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution

b) antagonistas de TNF-alfa como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept

c) inhibidores de calcineurina (PP-2B) / inhibidores de la expresión de INS como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika

d) antagonistas del receptor IL-1 como Anakinra y AMG-719 de Amgen

e) anticuerpos monoclonales anti-CD20 como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals

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

g) inhibidores de la activación del NF-kappaB (NFKB) como Sulfasalazina e Iguratimod

h) inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR) como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea.