

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 840**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2006 E 06707197 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1858854**

54 Título: **Derivados de piridina-2-carboxamida como antagonistas de MGLUR5**

30 Prioridad:

04.03.2005 EP 05101701

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

15.07.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**JAESCHKE, GEORG;
KOLCZEWSKI, SABINE;
PORTER, RICHARD HUGH PHILIP y
VIEIRA, ERIC**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

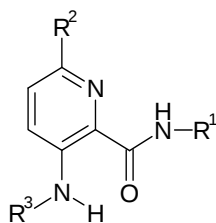
ES 2 476 840 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina-2-carboxamida como antagonistas de MGLUR5

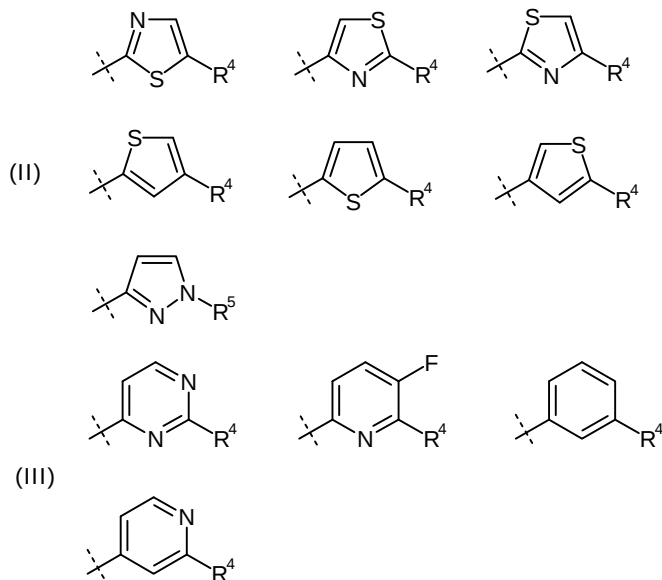
- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina-2-carboxamida de la fórmula general (I) útiles como antagonistas receptores de glutamato metabotrópico:



(I)

en los cuales

R¹ es un anillo de 5- o 6- miembros respectivamente de la fórmula (II) o (III):



R² es un H, Cl, C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o -(CH₂)_m-R^a;

R³ es un arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por:

CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH-(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d, C₃-C₆-cicloalquilo o heteroarilo que opcionalmente está sustituido por C₁-C₇-alquilo;

R⁴ es un H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -C₃-C₆-cicloalquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, o -(CH₂)_m-R^e;

R⁵ es un C₁-C₇-alquilo o C₁-C₇-alquil-C₃-C₆-cicloalquilo; -(CH₂)_n-O-R^f, C₃-C₈-alquienil-O-R^f, -(CH₂)_n-NR^gR^h; -C₂-C₆-alquienil-NR^gR^h o -(CH₂)_n-R^e;

R^a es un -O-C₁-C₇-alquilo o -OH;

R^b es un C₁-C₇-alquilo, NH₂, o -O-C₁-C₇-alquilo;

R^c es un -OH, NH₂, o NH-(CO)-O-C₁-C₇-alquilo;

R^d es un C₁-C₇-alquilo, -NH₂, -NH-C₁-C₇-alquilo o -N-di(C₁-C₇-alquilo);

R^e es un -OH, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ o -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo; -C₃-C₆-cicloalquilo

R^f es un C₁-C₇-alquilo, C₃-C₈-alquienilo, C₃-C₆-cicloalquilo, fenilo, bencilo o -(CO)-R^g;

R^g, R^h son independientemente H, C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₈-alquienilo, fenilo, bencilo, o -(CO)-R^g o R^h y

R^h también pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un anillo de heterocíclico o heteroarilo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 OH;

R^g es un NH₂, -NH-C₁-C₇-alquilo, C₁-C₇-alquilo, o C₁-C₇-alcoxilo;

m es de 1 a 4;

n es de 2 a 6;
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Bonnefous et al. en *Amidas de Dipiridilo: antagonistas receptores de glutamato del subtipo 5 (mGlu5) metabotrópicos potentes*; *Bioorganic & Medicinal chemistry Letters*, 2005, ya describieron los compuestos útiles como antagonistas receptores de glutamato metabotrópicos del grupo I sin revelar los componentes del invento inmediato. Además Bonnefous et al. revelaron que generalmente para los compuestos de la fórmula (I) donde R¹ es piridina-3-ilo, o piridina-4-ilo los compuestos estaban inactivos. Sorprendentemente, se ha descubierto que al contrario de lo encontrado con este descubrimiento, la posición 5 de dichos compuestos de piridina-2-ilo, de hecho, se podían sustituir con un átomo de flúor y que los compuestos resultantes de la fórmula I donde R¹ es piridina-4-ilo estaban activos como antagonistas del receptor de mGluR5.

Además, también se ha descubierto que más derivados de piridina-2-carboxamida, a parte de los derivados de piridina-2-ilo, eran activos como antagonistas de los receptores de mGluR5.

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de los estímulos tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, que envía una neurona, con un neuroreceptor.

Ahora, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I son antagonistas receptores de glutamato metabotrópico. Los compuestos de la fórmula I se distinguen por sus valiosas propiedades terapéuticas. Se pueden usar en el tratamiento o prevención de las alteraciones mediadas por los receptores de mGluR5.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y representa un solo papel en diferentes funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes del glutamato se dividen en dos grupos principales. El primero, concretamente los receptores ionotrópicos, constituye canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores de glutamato (mGluR) pertenecen al segundo grupo y, además, a la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

En este momento, se conocen ocho miembros distintos de esta familia mGluR y de estos algunos incluso tienen subtipos. Según su homología de secuencia, los mecanismos de transducción de señales y la selectividad de agonistas, estos ocho receptores se pueden subdividir en tres subgrupos:

EL mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y mGluR3 pertenece al grupo II y el mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

Los ligandos de los receptores de glutamato metabotrópico que pertenecen al primer grupo se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de los trastornos neurológicos agudos y crónicos como la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y el déficit de memoria, y también el dolor crónico y agudo.

Otras indicaciones que se pueden tratar con respecto a esto son las siguientes: función del cerebro limitada causada por intervenciones con derivación o trasplantes, escaso suministro de sangre al cerebro, lesiones en la columna vertebral, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones que se pueden tratar son las siguientes: enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del cromosoma X frágil, isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos; al igual que las condiciones que inducen las funciones deficitarias de glutamato, como por ejemplo: espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, obesidad, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresiones.

Las alteraciones mediadas en parte o totalmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la drogodependencia (*Expert Opin. Ther. Patentes (2002), 12, (12)*).

Los antagonistas de mGluR5 selectivos son especialmente útiles para el tratamiento de la ansiedad y el dolor.

La invención relaciona a los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptadas farmacéuticamente, con los compuestos mencionados anteriormente como sustancias farmacéuticamente activas y su producción.

La invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto según la fórmula general I siguiendo los procedimientos generales tal y como se han explicado más arriba para los compuestos de la fórmula I.

Además la invención también se refiere a medicamentos que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y la prevención de las enfermedades mediadas por receptores mGluR5, como los trastornos neurológicos agudos y crónicos, en particular la ansiedad

y el dolor crónico o agudo.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la presente invención además de su sal aceptable farmacéuticamente para la fabricación de los medicamentos para el tratamiento y la prevención de las alteraciones mediadas por receptores de mGluR5 tal y como se ha explicado.

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente tanto si dichos términos aparecen solos o combinados.

“Ariilo” significa una fracción de hidrocarburo aromático cíclico univalente compuesta por un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. Los grupos de ariilo preferidos son los ariilos C₆-C₁₀. El grupo de ariilo puede ser opcionalmente sustituido tal y como se describe aquí. Algunos ejemplos de fracciones de ariilo son, entre otros, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantriilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y parecidos, incluyendo sus derivados hidrogenados de forma parcial.

“C₁-C₇ alquilo” indica un grupo de cadenas de carbono ramificadas o sencillas que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo igual que los que están específicamente ilustrados a continuación en los Ejemplos.

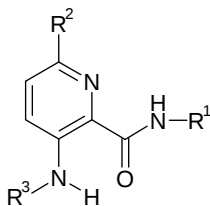
“Halógeno” indica cloro, yodo, flúor y bromo.

“Heteroarilo” significa un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12, preferentemente de 5 a 9 átomos en el anillo que tiene como mínimo un anillo aromático y además contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, siendo los átomos en el anillo restantes C. El heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, en los cuales cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, amino, acetilo, -NHCOOC(CH₃)₃ o bencilo sustituido por halógeno, o para la parte no aromática del anillo cíclico también oxo, a no ser que se indique de otro modo. Algunos ejemplos de fracciones de heteroarilo son, entre otros, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, indonilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, carbazol-9-ilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzo[1,2,3]-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[b]tiofenilo opcionalmente sustituido, 9H-tioxantenilo opcionalmente sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo opcionalmente sustituido y parecidos o aquellos de los que se da un Ejemplo a continuación.

“C₃-C₆ cicloalquilo” indica un anillo de carbono que presenta de 3 a 6 átomos de carbono como miembros del anillo e incluye, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, así como esos grupos ilustrados específicamente mediante los Ejemplos que seguidamente se presentan.

“Heterocíclico de 5- a 7- miembros” indica un anillo cíclico saturado que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono como miembros del anillo mientras que los restantes átomos miembros del anillo se seleccionan de entre uno o más átomos de O, N y S. Los grupos de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros preferidos son los grupos de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. Los Ejemplos de los grupos de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros y de 5 o 6 miembros incluyen, entre otros, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirranilo, tetrahydropirranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1-oxo-tiomorfolina, 1,1-dioxo-tiomorfolina, 1,4-diazepán, 1,4-oxazepán así como aquellos grupos que se ilustran específicamente mediante los Ejemplos siguientes.

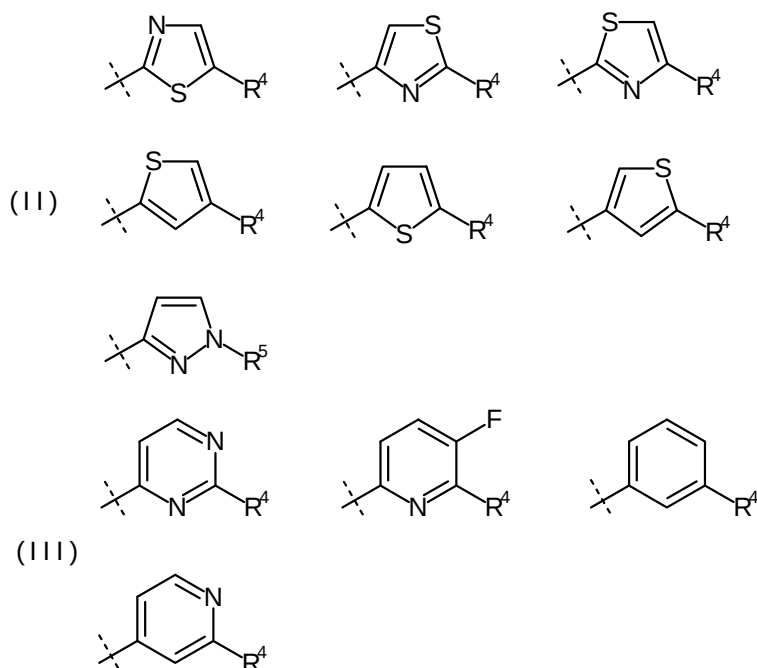
También comprendidos por los compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la cual

R¹ es un anillo de 5- o 6- miembros respectivamente de la fórmula (II) o (III):



R^2 es H, C_1 - C_7 -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo o $-(CH_2)_m-R^a$;

R^3 es un arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo, $-(CO)-R^b$, $-(CH_2)_m-R^c$, $-NH-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-S(O)_2-R^d$, o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C_1-C_7 -alquilo;

R^4 es $-OH$, Cl, F, Br, CN, $-CHF_2$, CF_3 , C_1-C_7 -alquilo, $-C_3-C_6$ -cicloalquilo, $-O-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo $-(CH_2)_m-R^e$;

R^5 es C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 -alquil- C_3-C_6 -cicloalquilo; $-(CH_2)_n-O-R^f$, C_3-C_8 -alquenil- $O-R^f$, $-(CH_2)_n-NR^gR^h$; $-C_2-C_6$ -alquenil- NR^gR^h o $-(CH_2)_n-R^e$;

R^a es $-O-C_1-C_7$ -alquilo $-OH$;

R^b es C_1-C_7 -alquilo, NH_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo;

R^c es $-OH$, NH_2 , o $NH-(CO)-O-C_1-C_7$ -alquilo;

R^d es C_1-C_7 -alquilo, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_7$ -alquilo $-N$ -di(C_1-C_7 -alquilo);

R^e es $-OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ o $-O-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-C_3-C_6$ -cicloalquilo

R^f es C_1-C_7 -alquilo, C_3-C_8 -alquenilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-(CO)-R'$;

R^g , R^h son independientemente H, C_1-C_7 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_3-C_8 -alquenilo, fenilo, bencilo, o $-(CO)-R'$ o R^g y R^h también pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de heterocíclico o de heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 OH;

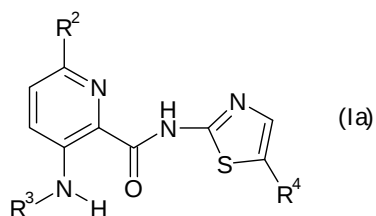
R' es NH_2 , $-NH-C_1-C_7$ -alquilo, C_1-C_7 -alquilo, o C_1-C_7 -alcoxilo;

m es de 1 a 4;

n es de 2 a 6;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Estos compuestos de la fórmula (I) también están comprendidos por los compuestos de la fórmula (Ia):



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido más arriba.

En ciertas realizaciones los compuestos de la fórmula (Ia) según la invención, son aquellos compuestos en los cuales:

R^2 es H o C_1-C_7 -alquilo;

R³ es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

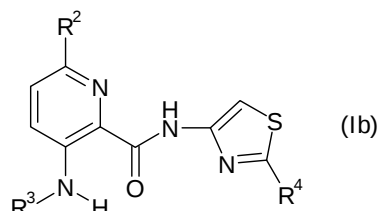
CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH-(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d o heteroarilo el cual es opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;

R⁴ es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o -(CH₂)_m-R^e; R^b, R^c, R^d, R^e y m son tal y como se han definido anteriormente, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como los siguientes compuestos:

(5-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y

(5-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Ib):



en la cual R², R³ y R⁴ son tal como se han definido más arriba.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ib) según la invención, son esos compuestos en los cuales:

R² es H o C₁-C₇-alquilo;

R³ es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH-(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;

R⁴ es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo -(CH₂)_m-R^e;

R^b, R^c, R^d, R^e y m son tal y como se han definido anteriormente, así como sales farmacéuticamente

Aceptables del mismo, como los siguientes compuestos:

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

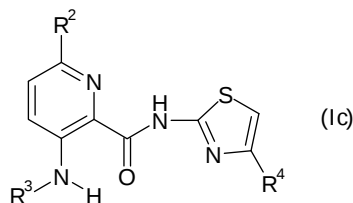
(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico; y

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Ic):



en la cual R², R³ y R⁴ son tal como se han definido más arriba.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ic) según la invención, son esos compuestos en la cual:

R² es H o C₁-C₇-alquilo;

R³ es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH-(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;

R⁴ es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo -(CH₂)_m-R^e;

R^b, R^c, R^d, R^e y m son tal y como se han definido anteriormente, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como por ejemplo los siguientes compuestos:

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

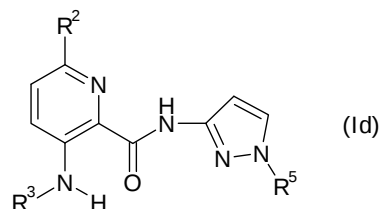
(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-fenilamino-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-5-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 3-(3-Ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciclo-propil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-hidroximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-hidroximetil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-etil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Id):



en la cual R^2 , R^3 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Id) según la invención, son esos en los cuales:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo, $-(CO)-R^b$, $-(CH_2)_m-R^c$, $-NH(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-S(O)_2-R^d$ o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

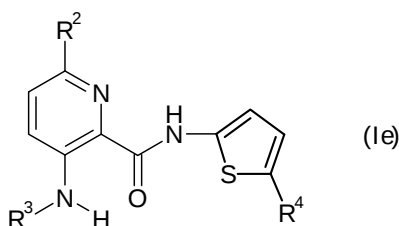
R^5 es C_1 - C_7 -alquilo C_1 - C_7 -alquilo C_3 - C_6 -cicloalquilo; $-(CH_2)_n-O-R^f$, C_3 - C_8 -alquénil- $O-R^f$, $-(CH_2)_n-NR^gR^h$; $-C_2$ - C_6 -alquénil- NR^gR^h o $-(CH_2)_n-R^e$.

R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son tal y como se han descrito anteriormente, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como los siguientes compuestos:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-5-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-fenilamino-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(5-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 3-(3-Ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(4-fluoro-piridin-2-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-ciano-5-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2
 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(4-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirazin-2-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(6-metil-pirazin-2-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(4-metil-pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-Cloro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2
 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los compuestos de la fórmula (Ie):



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ie) según la invención, son los compuestos en los que:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

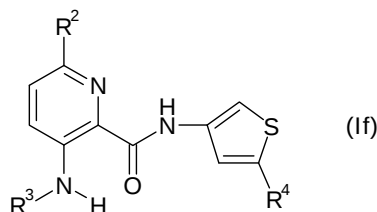
R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo, $-(CO)-R^b$, $-(CH_2)_m-R^c$, $-NH-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-S(O)_2-R^d$ o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C_1-C_7 -alquilo;

R^4 es H, $-OH$, Cl, F, Br, CN, $-CHF_2$, CF_3 , C_1-C_7 -alquilo, $-O-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo $-(CH_2)_m-R^e$;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (If):



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (If) según la invención, son los compuestos en los cuales:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

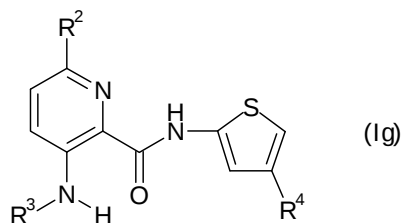
CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo, $-(CO)-R^b$, $-(CH_2)_m-R^c$, $-NH-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-S(O)_2-R^d$ o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C_1-C_7 -alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo -(CH₂)_m-R^e;
 R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Ig):

10

15



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han descrito anteriormente.

20

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ig) según la invención, son los compuestos en los cuales:

R^2 es H o C₁-C₇-alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH-(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo -(CH₂)_m-R^e;

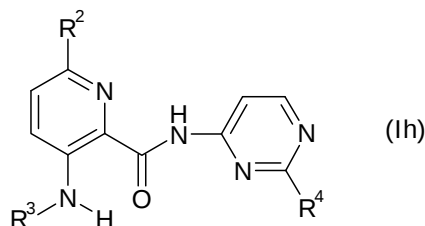
25

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Ih):

30

35



40

en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ih) según la invención, son los compuestos en los cuales:

R^2 es H o C₁-C₇-alquilo;

45

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH-(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo -(CH₂)_m-R^e;

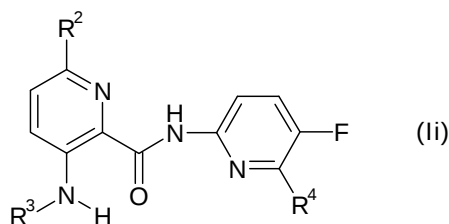
50

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Ii):

55

60



65

en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han descrito anteriormente. En esta realización, R^4 también puede ser H.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ii) según la invención, son los compuestos en los cuales:

R² es H o C₁-C₇-alquilo;

R³ es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

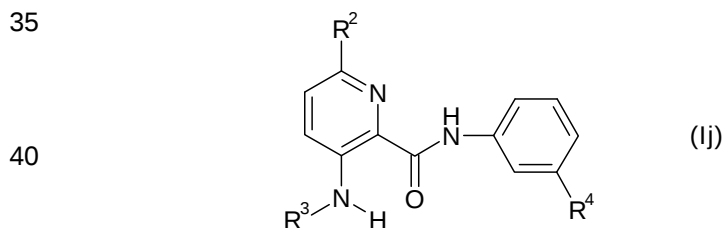
CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;

5 R⁴ es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo -(CH₂)_m-R^e;

R^b, R^c, R^d y R^e son tal y como se han definido anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 10 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 15 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 20 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 25 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2
 30 carboxílico; y
 (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2
 carboxílico.

Aún otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Ij):



45 en la cual R², R³ y R⁴ son tal y como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ij) según la invención, son los compuestos en los cuales:

R² es H o C₁-C₇-alquilo;

50 R³ es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

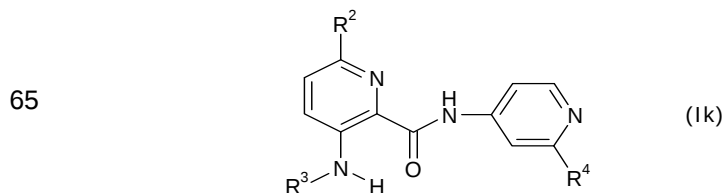
CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;

R⁴ es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo -(CH₂)_m-R^e;

55 R^b, R^c, R^d y R^e son tal y como se han definido anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo los siguientes compuestos:

- (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y
 (3-Cloro-fenil)amida del ácido 3-(5-Cloro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico.

60 Aún otros compuestos que comprenden los compuestos de la fórmula (I) son los de la fórmula (Ik):



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (Ik) según la invención, son los compuestos en los cuales:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que están opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O- CHF_2 , -O- CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

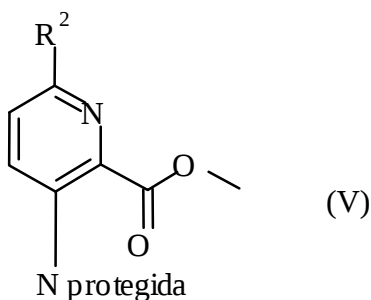
R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, - CHF_2 , CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido anteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo los siguientes compuestos:

(2-cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (2-cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico; y
 (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico.
 La invención también comprende los métodos para la preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar según el siguiente método de la invención, el método de la cual tiene los pasos de:

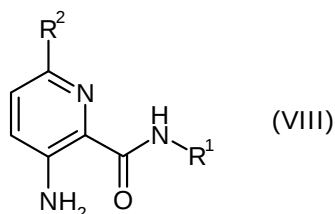
a) reaccionar un compuesto protegido amino de la fórmula (V):



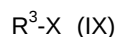
con un compuesto de la fórmula (VI):



y entonces desproteger el compuesto resultante para obtener un compuesto de la fórmula (VIII):



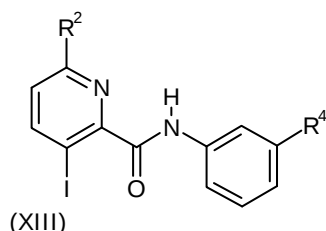
a) reacción del compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX):



para obtener un compuesto de la fórmula (I) en la cual R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se han definido anteriormente, X es halo y N protegido significa que el átomo de nitrógeno está protegido por cualquier grupo de protección tradicional apropiado. Por ejemplo, el grupo N protegido puede ser NHBoc o N(Boc)₂. Boc significa terc-butiloxycarbonilo.

5 Más adelante se describe este método con todos los detalles en el esquema I y en el sucesivo procedimiento general I.

Los compuestos de la fórmula (Ij) se pueden preparar según el siguiente método de la invención, el método de la cual comprende los pasos de reacción de un compuesto de la fórmula (XIII):

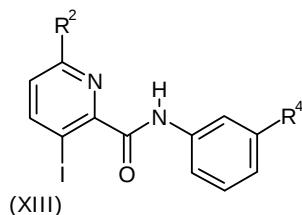


con un compuesto de la fórmula (XIV):

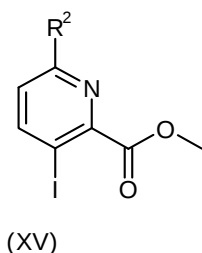


para obtener un compuesto de la fórmula (Ij) en la cual R^2 , R^3 , R^4 son tal y como se han descrito anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar según el siguiente método de la invención el método de la cual comprende los pasos de reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII):



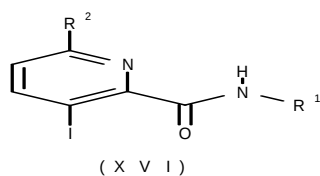
a) mediante el uso de un ácido mineral acuoso concentrado para obtener el correspondiente carboxílico que después se esterifica hasta el límite para obtener un compuesto de la fórmula (XV):



b) reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de la fórmula (VI):



para obtener un compuesto de la fórmula (XVI):



c) reaccionar el compuesto de la fórmula (XVI) con un compuesto de la fórmula (XIV):

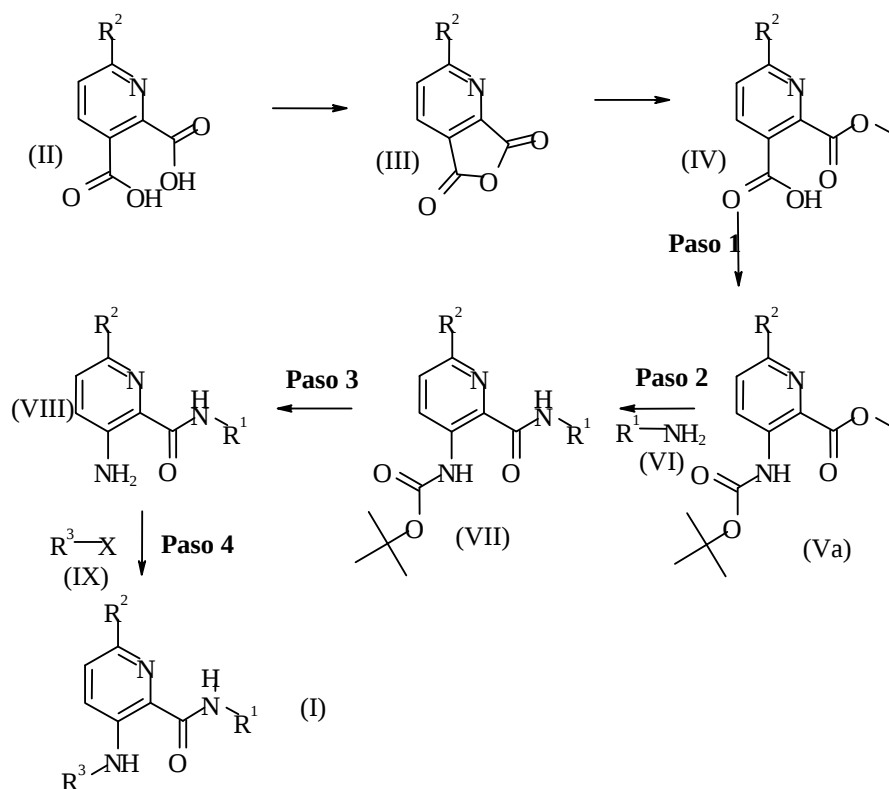


para obtener el compuesto de la fórmula (I) en la cual R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de la invención, el ácido mineral es HCl.

Estos métodos se describen más adelante con todos los detalles en el esquema II y en el sucesivo procedimiento general II.

Esquema 1:



Procedimiento general I:

Paso 1

Se añade difenilfosforil-azida a una solución del compuesto (IV) (CAS:[135338-27-1]) el cual se puede preparar a partir de compuestos comercialmente disponibles de la fórmula (II) usando por ejemplo Ac_2O y MeOH, N-metilfolina en un disolvente (p.ej. cloruro de metileno). Entonces se añade terc-Butanol y un catalizador, por ejemplo cloruro de cobre (I) y se calienta la mezcla. El compuesto de la fórmula (V) se puede aislar y purificar mediante los métodos convencionales.

Paso 2

Se añade una solución de trimetil-aluminio en hexano a una solución de un compuesto comercialmente disponible de la fórmula (VI) en un disolvente (p.ej. dioxano seco). Entonces se añade un compuesto de la fórmula (V). El compuesto de la fórmula (VII) se puede aislar y purificar mediante los métodos convencionales.

Paso 3

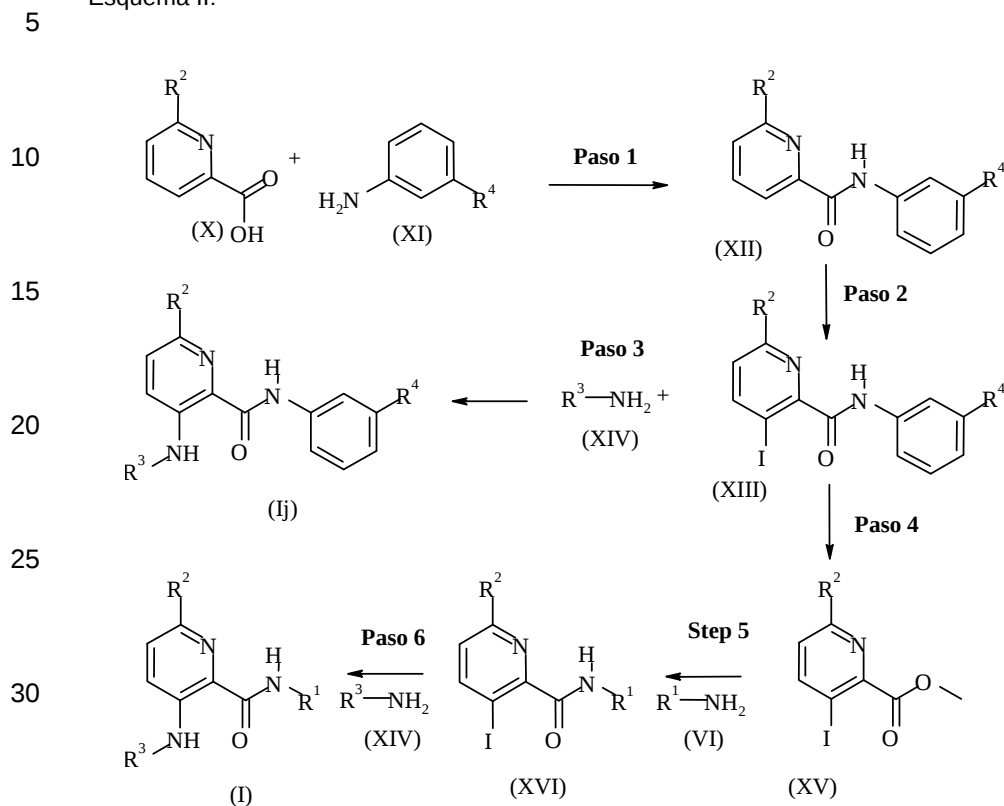
El compuesto de la fórmula (VIII) puede obtenerse agitando una solución ácida de un compuesto de la fórmula (VII) en un disolvente adecuado (p.ej. metanol). El compuesto de la fórmula (VIII) se puede aislar y purificar mediante los métodos convencionales.

Paso 4

El compuesto de la fórmula (I) se puede obtener mediante un acoplamiento catalizado de un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX), utilizando por ejemplo carbonato de cesio, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos) o complejo de cloroformo tri(dibenciliden-acetona)dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$). El compuesto de la fórmula (I) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales. En ciertos casos en los que X es un átomo de Cloro o de Flúor y R^3 es un residuo heterocíclico también es posible realizar el

paso de acoplamiento en ausencia de un catalizador de paladio utilizando carbonato de cesio en DMF. El compuesto de la fórmula (I) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Esquema II:



Procedimiento general II

Paso 1:

El compuesto de la fórmula (XII) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto comercialmente disponible de la fórmula (X) con un compuesto de la fórmula (XI) utilizando por ejemplo cloruro de oxalilo o trietilamina. El compuesto de la fórmula (XII) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 2:

El compuesto de la fórmula (XIII) se puede obtener mediante la yodación del compuesto de la fórmula (XII) usando por ejemplo n-BuLi y yodo tal como describe Epszajn & al. [Synth. Commun. 27(6), 1075 (1997)]. El compuesto de la fórmula (XIII) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 3:

El compuesto de la fórmula (If) en el cual Y es CH se puede obtener mediante un acoplamiento catalizado con un compuesto de la fórmula (XIV) utilizando, por ejemplo, carbonato de cesio, Xantfos y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$. El compuesto de la fórmula (If) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 4:

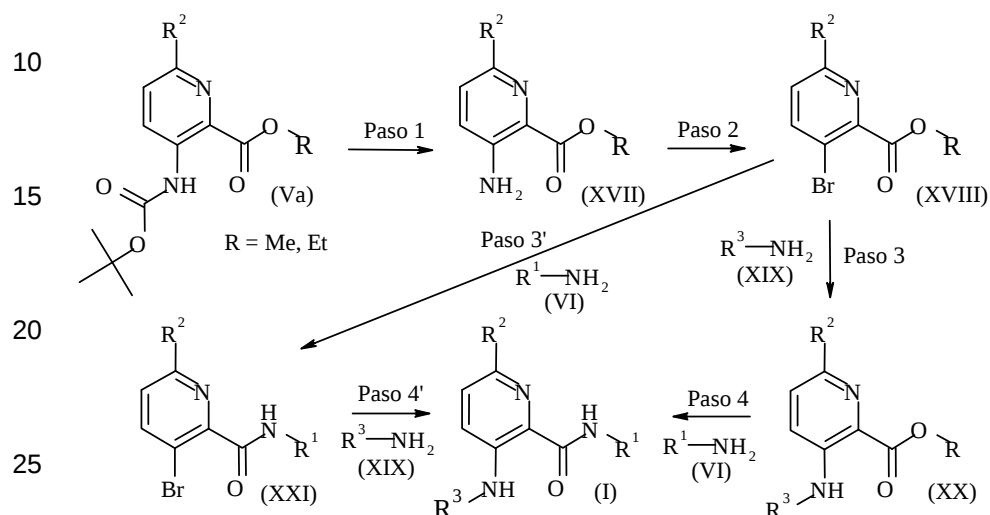
El compuesto de la fórmula (XV) se puede obtener mediante la hidrólisis de la amida en su ácido carboxílico correspondiente utilizando ácido mineral concentrado, por ejemplo mediante el reflujo en un 25 % de HCl durante toda la noche seguido de la conversión de ácido crudo en su sal usando hidróxido de sodio y su esterificación usando yoduro de metilo tal como describe Epszajn & al. [Synth. Commun. 27(6), 1075 (1997)]. El compuesto de la fórmula (XV) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 5:

El compuesto de la fórmula (XVI) se puede obtener mediante la reacción de una amina de fórmula $\text{R}^1\text{-NH}_2$ con trimetil-aluminio seguido del tratamiento con el compuesto (XV). También es posible hacer reaccionar el ácido bruto descrito en el paso 4 directamente con una amina de fórmula $\text{R}^1\text{-NH}_2$ en presencia de un reactivo de acoplamiento, o convertir el ácido en su cloruro ácido y entonces hacerlo reaccionar con la amina en presencia de una base tal como se describe en el paso 1. El compuesto de la fórmula (XVI) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 6:

El compuesto de la fórmula (I) se puede obtener mediante la aminación catalizada por paladio usando los mismos métodos descritos en el paso 3. El compuesto de la fórmula (I) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Esquema III:**Procedimiento general III****Paso 1:**

El compuesto de la fórmula (XVII) se puede obtener la agitación una solución acídica de un compuesto de la fórmula (Va) en un disolvente adecuado (p.ej. metanol). El compuesto de la fórmula (XVIII) puede ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 2:

El compuesto de la fórmula (XVIII) se puede obtener mediante la diazonización del compuesto de la fórmula (XVII), con nitrito sódico o un derivado de nitrito orgánico como el terc-butil- o isoamil-nitrito en presencia de bromuro de cobre (II) en un disolvente orgánico (reacción Sandmeyer). El compuesto de la fórmula (XVIII) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 3:

El compuesto de la fórmula (XX) se puede obtener mediante un acoplamiento catalizado con un compuesto de amina de la fórmula (XIX), usando por ejemplo carbonato de cesio, Xantfos y $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$. El compuesto de la fórmula (XX) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 4:

Se añade una solución de trimetil-aluminio en hexano a una solución de un compuesto de amina comercialmente disponible de la fórmula (VI) en un disolvente (p.ej. dioxano seco). Entonces se añade un compuesto de la fórmula (XX). Una vez acabada la reacción, el compuesto de la fórmula (I) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

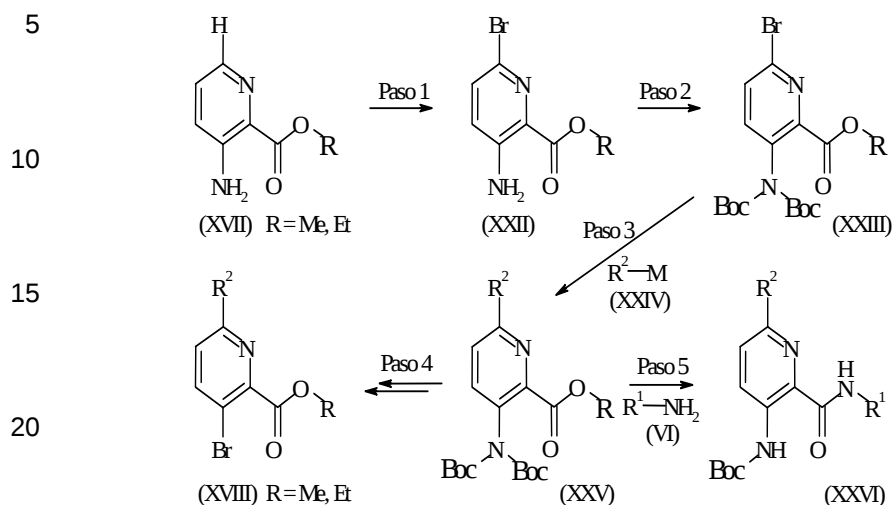
Paso 3':

Se añade una solución de trimetil-aluminio en hexano a una solución de un compuesto de amina comercialmente disponible de la fórmula (VI) en un disolvente (p.ej. dioxano seco). Entonces se añade un compuesto de la fórmula (XVIII). Una vez acabada la reacción, el compuesto de la fórmula (XXI) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 4':

El compuesto de la fórmula (I) se puede obtener mediante un acoplamiento catalizado por paladio de un compuesto de la fórmula (XXI) con un compuesto de amina de la fórmula (XIX), usando por ejemplo carbonato de cesio, Xantfos y $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$. El compuesto de la fórmula (I) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Esquema 4:

Procedimiento general IV: (variaciones del grupo R²):Paso 1:

El compuesto de la fórmula (XXII) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XVII), en la que R² es hidrógeno, con un reactivo de bromación (p.ej. Bromo, NBS, etc....) en un disolvente adecuado (p.ej. acetonitrilo). El compuesto de la fórmula (XXII) puede ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 2:

El compuesto de la fórmula (XXIII) se puede obtener mediante protección Boc del compuesto de la fórmula (XXII), con Di-terc-butil-dicarbonato (Boc)₂O en presencia de una base orgánica o inorgánica (p.ej. DMAP, trietilamina) en un disolvente orgánico. El compuesto de la fórmula (XXIII) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 3:

El compuesto de la fórmula (XXV) se puede obtener mediante un acoplamiento catalizado por paladio con un reactivo organometálico de la fórmula (XXIV) (p.ej. reactivos organozinc como derivados del dialquilestano, haluros de alquilestano o reactivos organoestaño como compuestos tetraalquilestano) usando por ejemplo Tetraakis-(trifenilfosfina)paladio en un disolvente orgánico adecuado (p.ej. dioxano o THF). El compuesto de la fórmula (XXV) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 4:

El compuesto de la fórmula (XVIII) se puede obtener mediante la desprotección Boc de un compuesto de la fórmula (XXV) en presencia de un ácido orgánico o inorgánico (p.ej. HCl, o ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado (p.ej. metanol, metileno o cloruro de metileno). El paso de desprotección va seguido de una diazonización de la amina aromática resultante con nitrito sódico o un derivado de nitrito orgánico como es el terc-butil- o isoamil-nitrito en presencia de bromuro de cobre(II) en un disolvente orgánico (reacción Sandmeyer). El compuesto de la fórmula (XVIII) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Paso 5:

Se añade una solución de trimetil-aluminio en hexano a una solución de un compuesto de amina de la fórmula (VI) en un disolvente (p.ej. dioxano seco). Entonces se añade un compuesto de la fórmula (XXV). Una vez acabada la reacción, el compuesto de la fórmula (XXVI) puede entonces ser aislado y purificado mediante métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula (XVIII) se pueden transformar aún más en compuestos de la fórmula (I) utilizando los métodos descritos bajo el Procedimiento general III. Los compuestos de la fórmula (XXVI) pueden estar Boc desprotegidos para formar compuestos de la fórmula (VII) que pueden entonces transformarse en compuestos de la fórmula (I) utilizando métodos ya descritos bajo el Procedimiento general I.

La invención también comprende un medicamento que contiene uno o más compuestos de la invención y excipientes aceptables farmacéuticamente para el tratamiento y la prevención de enfermedades en las que interviene el receptor mGluR5 como son trastornos neurológicos agudos y/o crónicos además de ansiedad, dolor crónico y agudo, incontinencia urinaria y obesidad.

La invención también comprende el uso de los compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades arriba mencionadas.

Se pueden fabricar rápidamente sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I siguiendo los métodos conocidos *per se* y teniendo en cuenta la naturaleza del compuesto a convertir en una sal. Ácidos inorgánicos u orgánicos como son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son apropiados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de la fórmula I. Los compuestos que contienen los metales alcalinos o metales de alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, las aminas básicas o los aminoácidos básicos son adecuados para la formación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos.

Tal y como ya se ha comentado, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales aceptadas farmacéuticamente son los antagonistas receptores de glutamato metabotrópico y se pueden utilizar para el tratamiento y la prevención de los trastornos mediados por los mGluR5, como los trastornos neurológicos agudos y crónicos, las alteraciones cognitivas y el déficit de memoria, así como el dolor crónico y agudo. Algunos de los trastornos neurológicos que se pueden tratar son por ejemplo la epilepsia, la esquizofrenia, la ansiedad, la epilepsia, los procesos degenerativos crónicos o traumáticos del sistema nervioso, como por ejemplo: enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, ALS, esclerosis múltiple, demencia a causa del SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo provocado por medicamentos así como las condiciones que llevan a funciones deficientes en glutamato, como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción al etanol, adicción a la nicotina, psicosis, drogadicción, ansiedad, vómitos, discinesia y depresión. Otras indicaciones que se pueden tratar son las función del cerebro limitada causada por intervenciones con derivación o trasplantes, escaso suministro de sangre al cerebro, lesiones en la columna vertebral, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Además las funciones cerebrales limitadas que conducen a una deficiencia mental debido a alteraciones durante el embarazo, desarrollo retardado del cerebro o alteraciones genéticas como el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Down o el espectro de la enfermedad de Autismo (síndrome de Kanner, trastorno generalizado del desarrollo (TGD), síndrome de Asperger), trastornos por déficit de atención (TDA), trastornos del comportamiento como trastorno compulsivo obsesivo (TCO), trastornos alimentarios (anorexia, bulimia), también son indicaciones con posibilidad de ser tratadas.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como analgésicos. Algunos de los tipos de dolores que se pueden tratar son los siguientes: dolores inflamatorios como la artritis y la artritis reumatoide, vasculitis, dolor neuropático como la neuralgia herpética o trigeminal, retinopatía diabética, hiperalgesia, dolor crónico grave, dolor postoperatorio y dolor asociada a varias condiciones como cáncer, angina, cólico biliar o renal, menstruación, migraña y gota.

La actividad farmacológica de los compuestos se probó mediante el uso del siguiente método:

Para los experimentos de unión, se transfectó de manera transitoria un cDNA que codificaba para el receptor mGlu 5a humano a unas células EBNA usando un procedimiento que describen Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Los homogenados de la membrana celular se almacenaron a -80°C hasta el día del ensayo donde se descongelaron, se volvieron a dejar en suspensión y se pasó por el politrón en Tris-HCl 15mM, NaCl 120mM, KCl 100mM, CaCl₂ 25mM, MgCl₂ 25mM uniendo el tampón a pH 7,4 a una concentración final del ensayo de 20µg proteína/pocillo.

Las isotermas de saturación se determinaron mediante la adición de 12 concentraciones [³H]MPEP (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200µl) durante 1h a 4°C. Los experimentos de competencia se realizaron con una concentración fija [³H]MPEP (2nM) y los valores IC₅₀ de los compuestos de la prueba se evaluaron mediante el uso de 11 concentraciones (0,3-10,000nM). Las incubaciones se realizaron durante 1h a 4°C.

Al final de la incubación, las membranas se filtraron en un unifiltro (microplaca blanca de 96-pocillos con filtros GF/C adheridos preincubados durante 1h en 0,1% PEI en un tampón de lavado, Packard BioScience, Meriden, CT) con una recolectora 96 Filtermate (Packard BioScience) y se lavó 3 veces con Tris-HCl frío 50mM, tampón pH 7,4. Se midió la unión no específica en presencia de MPEP 10µM. La radiactividad del filtro se contó (3 min.) en un contador de centelleo de microplacas Top-count de Packard con corrección de apantallamiento después de la adición de 45µl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y luego se agitó durante 20 minutos.

Para los ensayos funcionales, las mediciones [Ca²⁺]_i se realizaron tal y como se ha descrito anteriormente en Porter et al. [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] en receptores de mGlu 5a humanos recombinantes de las células HEK-293. Las células se cargaron con Fluo 4-AM (obtenible en FLUKA, 0,2µM concentración final). Las mediciones [Ca²⁺]_i se realizaron usando un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). La evaluación del antagonista se realizó siguiendo una preincubación de 5 minutos con los compuestos de prueba y después se añadió una adición submáxima de agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se adaptaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que dio IC₅₀ y con el coeficiente de Hill mediante el uso de un programa adaptado para la curva lineal iterativa (ajuste Xcel).

Se dan los valores K_i de los compuestos examinados para unir los experimentos. La siguiente fórmula define el valor K_i :

$$K_i = IC_{50} / [1 + L / K_d]$$

en la cual los valores IC_{50} son aquellas concentraciones de los compuestos examinados que provocan el 50% de inhibición de la radiología competente ($[^3H]MPEP$). L es la concentración de radiología usada en el experimento de unión y el valor K_d de la radiología se determina empíricamente para cada una de las colecciones de membranas preparadas.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas receptores de mGluR 5a. Las actividades de los compuestos de la fórmula I, tal y como se ha medido en el ensayo descrito más arriba, están en el intervalo de $K_i < 4\mu M$ y preferentemente < 150 nM.

Ej.	K_i (mGluR5) [nM]	Ej.	K_i (mGluR5) [nM]	Ej.	K_i (mGluR5) [nM]
2	30	22	66	103	14
4	42	51	82	106	56
8	21	54	55		
14	28	60	367		
16	27	92	10		
18	78	96	57		

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptadas farmacéuticamente se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede realizar rectalmente, por ejemplo como supositorios; o bien de forma parenteral, por ejemplo como soluciones en inyección.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptadas farmacéuticamente se pueden preparar con transportadores orgánicos, inorgánicos o inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. La lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales y semejantes se pueden utilizar, por ejemplo, como tales transportadores para los comprimidos, los comprimidos recubiertos, las grageas y las cápsulas de gelatina duras. Los transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, polioles líquidos o semisólidos y semejantes; sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no se necesitan transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Algunos de los transportadores adecuados para la producción de las soluciones y los jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa y semejantes. Los adyuvantes, como los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales y semejantes, se pueden usar para las soluciones de inyección acuosas de las sales solubles en agua de los compuestos de la fórmula I, pero como norma general no son necesarios. Y los transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o solidificados, las ceras, las grasas, los polioles líquidos o semilíquidos y semejantes.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, potenciadores del sabor, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Y también pueden tener otras sustancias con valor terapéutico.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I, o sales aceptadas farmacéuticamente del mismo, y un excipiente terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención puesto que el proceso para producir estos medicamentos comporta llevar a uno o más compuestos de la fórmula I o sales aceptadas farmacéuticamente del mismo y también, si se desea, a una o más sustancias

valiosas terapéuticamente a una forma de dosis galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar entre un amplio rango y por supuesto debe ajustarse a las necesidades individuales de cada caso particular. En general, la dosis efectiva en la administración oral o parenteral está entre 0,01-20mg/kg/día, pero se prefiere una dosis de 0,1-10mg/ kg/día para todas las indicaciones descritas. Por lo tanto, la dosis diaria para una persona adulta de 70kg de peso se encuentra entre 0,7 y 1400mg por día, aunque se prefiere que esté entre 7 y 700mg por día.

Los siguientes Ejemplos se adjuntan para conocer mejor la invención, no para limitarla exclusivamente a los compuestos expuestos en ellos:

Ejemplo 1

(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

Paso 1: (3-cloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-piridina-2 carboxílico

Se trató una solución de ácido metilpicolínico (5,0 g, 36mmol) en THF (60,0ml) con dos gotas de DMF y 3,5ml (5,09 g, 40mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de oxalilo en forma de gotas. Se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta secarla. Se tomó el residuo en 40ml de THF seco y se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura se añadió trietilamina (6,1ml, 4,43g, 44mmol, 1,2 equiv.) y una solución de 4,23ml (5,12g, 40mmol, 1,1 equiv.) de 3-cloro-anilina en 15ml de THF seco en forma de gotas. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de una hora de agitación a TA se filtró la suspensión marrón oscuro. Se concentró el filtrado al vacío y se disolvió el residuo, el cual se había lavado una vez con salmuera, en 200ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas al vacío. La concentración en el vacío produjo 7,7 g de un residuo marrón oscuro que, purificado mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo 4:1), produjo el compuesto del título en forma de sólido blanco (total 5,05 g, 56%), MS (ISP): m/e = 247,1, 249,1 (M+H⁺).

Paso 2: (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-yodo-6-metil-piridina-2 carboxílico

Se enfrió hasta -78°C una solución de (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-piridina-2 carboxílico (1,96 g, 7,9mmol) en THF (20,0ml). Se añadió en forma de gotas una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (11,0ml, 17,6mmol, 2,2 equiv.) y se agitó la reacción durante 30 minutos a -78°C. Se añadió en forma de gotas una solución de 2,02 g (7,9mmol) de yodo en THF (20,0ml) manteniendo la temperatura por debajo de -75°C. Después de 5 minutos, se dejó calentar la mezcla de reacción a TA. La mezcla se templó por la adición de una solución saturada de sulfato de amonio (5ml) y una solución al 40% de hidrogenosulfito sódico (5ml). El pH de la solución fue ajustado a 8 por la adición de una solución saturada de bicarbonato. Entonces se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas al vacío. El residuo marrón oscuro (2,66g) fue purificado mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo 9:1) para producir el compuesto del título en forma de sólido beige (total 1,42 g, 48%), MS (ISP): m/e = 373,0, 375,0 (M+H⁺).

Paso 3: (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

Se disolvieron 50mg (0,134mmol) de (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-yodo-6-metil-piridina-2 carboxílico y 16mg (0,168mmol, 1,25 equiv.) de 3-aminopiridina en 2ml de dioxano en un recipiente de 5ml de reacción en microondas. Se añadió carbonato de cesio (61mg, 188mmol, 1,4 equiv.) y se burbujeó argón a la suspensión durante 3 minutos. Entonces se añadió Xantfos (26mg, 0,044mmol, 0,33 equiv.) y Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (14mg, 0,013mmol, 0,1 equiv.) y se calentó la muestra durante 30 minutos a 150 °C bajo irradiación de microondas. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno, se filtró y se concentró al vacío. El aceite marrón oscuro resultante (129mg) fue purificado mediante cromatografía flash (gradiente: heptano/acetato de etilo 4:1 a 3:2) para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo (total 11mg, 24%), MS (ISP): m/e = 339,1, 341,1 (M+H⁺).

Ejemplo 2

(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, MS (ISP): m/e = 340,1, 342,0 (M+H⁺), se preparó a partir de una(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-yodo-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general del ejemplo 1. El paso 3 se realizó utilizando 5-aminopirimidina (CAS:[591-55-9]) en lugar de 3-aminopiridina.

Ejemplo 3

(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-(5-cloro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, MS (ISP): m/e = 373,1, 375,1 (M+H⁺), se preparó a partir de una(3-cloro-fenil)-amida del ácido 3-yodo-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general de Ejemplo 1. El paso 3 se realizó utilizando 3-amino-5-cloropiridina (CAS:[22353-34-0]) en lugar de 3-aminopiridina.

Ejemplo 4

(2-Cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

Paso 1: 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-metil-piridina-2- carboxilato de metilo

A una solución de 6-Metil-piridina-2,3-dicarboxilato de 2-metilo (CAS:[135338-27-1]) (4,93g, 25mmol) y N-metilimofolina (3,05ml, 2,81 g, 28mmol, 1,1 equiv.) en cloruro de metileno (100,0ml) se le añadió difenilfosforil-azida (DPPA, 6,14ml, 7,88 g, 28mmol, 1,1 equiv.) en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

durante unos 30 minutos a TA y entonces calentada hasta 70°C durante 2h donde se observa la evolución del nitrógeno. Entonces se añadió terc-Butanol (3,56ml, 2,81 g, 38mmol, 1,5 equiv.) y cloruro de cobre(I) (25mg, 0,25mmol, 0,01 equiv.) y se calentó la mezcla a 70°C durante otras 4h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a TA, se agitó durante toda la noche, y se concentró al vacío. El aceite marrón oscuro resultante (16,9 g) se purificó por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo 3:2) para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco (total 5,06 g, 75%), MS (ISP): m/e = 267,2 (M+H⁺).

Paso 2: [2-(2-Cloro-piridin-4-ilcarbamoi)-6-metil-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo

A una solución de 2-cloro-4-aminopiridina (0,97 g, 7,5mmol, 4,0 equiv.) en dioxano seco (20,0ml) se le añadieron 3,75ml de una solución 2M de trimetil-aluminio en hexano (7,5mmol, 4,0 equiv.) y se agitó la mezcla durante 1h a TA. Entonces se añadió 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,88mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 2h. Después de dejar la reacción enfriarse a TA, se templó sobre agua (0,5ml), se agitó durante 5 minutos, se secó mediante la adición de sulfato de magnesio y se filtró sobre un Dicalite que después se limpió con cloruro de metileno. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo 2:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (total 0,50g, 73%), MS (ISP):m/e = 363,1, 365,0 (M+H⁺).

Paso 3: (2-Cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico

Una solución saturada de HCl de [2-(2-Cloro-piridin-4-ilcarbamoi)-6-metil-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo (0,50g, 1,38mmol) en metanol (13,0ml) se agitó durante la noche a TA y se evaporó hasta que estuvo seco al vacío. La sal de hidrocloreto se trató en 15ml de agua y mediante la adición de una solución de carbonato sódico saturado se ajustó el pH hasta 8,5. La suspensión obtenida se extrajo dos veces con acetato de etil. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (total 0,35g, 97%), MS (ISP): m/e = 263,1, 265,1 (M+H⁺).

Paso 4: (2-Cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

En un recipiente de reacción de microondas de 5ml se disolvieron 80mg (0,31mmol) de (2-cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico y 60mg (0,38mmol, 1,25 equiv.) de 3-Bromopiridina en 4ml de dioxano. Se añadieron carbonatos de cesio (139mg, 0,43mmol, 1,4 equiv.) y el argón se hirvió a través de la suspensión durante 3 minutos. Entonces se añadió xantfos (58mg, 0,10mmol, 0,33 equiv.) y Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (32mg, 0,03mmol, 0,1 equiv.) y se calentó la mezcla durante 2h a 160°C bajo irradiación de microondas. A la mezcla se le añadió gel de sílice (5g) y se evaporó hasta que se secó al vacío. El polvo se cargó sobre una columna de cromatografía flash y se eluyó (heptano/acetato de etilo 2:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (total 43mg, 41%), MS (ISP): m/e = 340,1, 342,0 (M+H⁺).

Ejemplo 5

(2-Metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-terc-Butoxi-carbonilamino-6-metil-piridina-2 carboxilato de metilo según el método general del ejemplo 4; en el paso 2 se usó 2-metil-4-aminopiridina (CAS:[18437-58-6]) en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para producir [2-(2-Metil-piridin-4-ilcarbamoi)-6-metil-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo, MS (ISP):m/e = 343,1 (M+H⁺). La desprotección de Boc- tal y como se describe en el paso 3 del ejemplo 4 produjo una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico, MS (ISP):m/e = 243,4 (M+H⁺). Y la arilación catalizada de paladio con 3-Bromopiridina tal y como se ha descrito en el paso 4 del Ejemplo 4 produjo el producto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP):m/e = 320,0 (M+H⁺).

Ejemplo 6

(2-Metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general del ejemplo 20 usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-Bromopiridina para producir el compuesto final como un sólido beige, MS (ISP): m/e = 321,0 (M+H⁺).

Ejemplo 7

(2-Metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

En un recipiente de reacción de microondas de 5ml se disolvieron 70mg (0,29mmol) de una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 5) y 266mg (2,31mmol, 8,0equiv.) de 3,5-difluoropiridina en 1,5ml de DMF. Se añadió carbonato de cesio (376mg, 1,16mmol, 4,0 equiv.) y la suspensión se sometió a sonicación bajo argón durante 10 minutos. La mezcla se calentó durante 72h a 120°C en un baño de aceite y entonces 1h a 160°C bajo irradiación de microondas. La suspensión marrón oscuro se filtró sobre un Dicalite el cual se limpió con acetato de etil. El filtrado se evaporó hasta estar seco al vacío y se disolvió el residuo en 200ml de acetato de etil, que se limpió una vez con salmuera. Después de secarlo sobre sulfato de magnesio y concentrarlo al vacío, se purificó el residuo (90mg) mediante cromatografía flash (acetato de heptano/etilo gradiente 1:1 a 0:1) para producir el compuesto del título, sólido amarillo claro (23mg, 24%). MS (ISP):m/e = 338,1 (M+H⁺).

Ejemplo 8

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó según el método general del paso 2 del Ejemplo 4, usando 2-amino-5-fluoropiridina en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para producir [2-(5-Fluoro-piridin-2-ilcarbamoi)-6-metil-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo como sólido blanco MS (ISP):m/e = 347,0 (M+H⁺). La desprotección de Boc- tal

y como se ha descrito en el paso 3 del Ejemplo 4 produjo una (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 247,3 (M+H+). Una arilación catalizada de paladio con 3-bromopiridina tal y como se ha descrito en el paso 4 del Ejemplo 4 produjo el producto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 324,3 (M+H+).

Ejemplo 9

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, MS (ISP): m/e = 325,0 (M+H+), se preparó a partir de una (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general del ejemplo 20 usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-bromopiridina.

Ejemplo 10

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 342,1 (M+H+), se preparó a partir de una (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico y 3,5-difluoropiridina según el método general del ejemplo 7.

Ejemplo 11

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-Butoxi-carbonilamino-6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo según el método general del paso 2 del Ejemplo 4 usando 2-amino-5-Fluoro-6-metilpiridina (Sanchez & al., J.Heterocycl.Chem. 24, 215(1987); CAS:[110919-71-6]) en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para producir [2-(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-ilcarbamoyl)-6-metil-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo, sólido blanco, MS (ISP): m/e = 361,0 (M+H+). La Boc-desprotección tal y como se describe en el paso 3 del ejemplo 4 produjo una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico, blanco sólido, MS (ISP): m/e = 261,3 (M+H+). La arilación catalizada de paladio con 3-Bromopiridina tal y como se ha descrito en el paso 4 del ejemplo 4 produjo el producto final como un sólido amarillo, (ISP): m/e = 338,1 (M+H+).

Ejemplo 12

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 339,3 (M+H+), se preparó a partir de una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general del ejemplo 20 usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-bromopiridina.

Ejemplo 13

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 356,1 (M+H+), se preparó a partir de una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico y de 3,5-difluoropiridina según el método general del ejemplo 7.

Ejemplo 14

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó según el método general del paso 2 del Ejemplo 4, usando 2-amino-4-metiltiazol en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para producir un 6-Metil-2-(4-metil-tiazol-2-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 349,0 (M+H+). La desprotección de Boc- tal y como se ha descrito en el paso 3 del Ejemplo 4 produjo una (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico como un sólido blanco hueso, MS (ISP): m/e = 249,4 (M+H+). La arilación catalizada de paladio con 3-bromopiridina tal y como se ha descrito en el paso 4 del Ejemplo 4 produjo el producto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 326,0 (M+H+).

Ejemplo 15

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 327,0 (M+H+), se preparó a partir de una (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general del ejemplo 20 usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-bromo-piridina.

Ejemplo 16

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó según el método general del paso 2 del Ejemplo 4, usando 1-Metil-1H-pirazol-3-ilamina en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para producir [6-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo como un sólido blanco hueso, MS (ISP): m/e = 332,0 (M+H+). La desprotección de Boc- tal y como se ha descrito en el paso 3 del Ejemplo 4 produjo una (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico como un sólido blanco hueso, MS (ISP): m/e = 232,3 (M+H+). La arilación catalizada de paladio con 3-bromopiridina tal y como se ha descrito en el paso 4 del Ejemplo 4 produjo el producto final como un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 309,1 (M+H+).

Ejemplo 17

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 310,4 (M+H+), se preparó a partir de una (1-

metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general del ejemplo 20 usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-bromo-piridina.

5 Ejemplo 18

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó según el método general del paso 2 del Ejemplo 4, usando 4-Trifluorometil-tiazol-2-ilamina en lugar de 2-Cloro-4-aminopiridina para producir [6-Metil-2-(4-Trifluorometil-tiazol-2-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo como un sólido blanco hueso, MS (ISP): m/e = 403,0 (M+H+). La desprotección de Boc-tal y como se ha descrito en el paso 3 del Ejemplo 4 produjo una (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico como un sólido blanco hueso, MS (ISP): m/e = 303,0 (M+H+). La arilación catalizada de paladio con 3-bromopiridina tal y como se ha descrito en el paso 4 del Ejemplo 4 produjo el producto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 380,0 (M+H+).

15 Ejemplo 19

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título, un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 381,0 (M+H+), se preparó a partir de una (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico según el método general del ejemplo 20 usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-bromo-piridina.

20 Ejemplo 20:

(2-Metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

En un recipiente de reacción de 10ml se disolvieron 55mg (0,23mmol) de (2-cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 5) y 81mg (0,45mmol, 2,0equiv.) de 3-Bromo-4-metilpiridina en 3ml de dioxano. Se añadieron los carbonatos de cesio (148mg, 0,45mmol, 2,0equiv.) y se hirvió el argón a través de una suspensión durante 3 minutos. Entonces se añadió xantfos (43mg, 0,075mmol, 0,33equiv.) y Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (23,5mg, 0,023mmol, 0,1equiv.), se cerró el recipiente y se calentó la mezcla durante 19h a 130°C. A la mezcla se le añadió gel de sílice (5g) y la mezcla se evaporó hasta estar seca al vacío. El polvo se cargó en una columna de cromatografía flash y se eluyó con (heptano/acetato de etilo 4:1) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (total 28mg, 28%), MS (ISP): m/e = 334,0 (M+H+).

Ejemplo 21:

(2-Metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 5) según el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-2-metilpiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 334,1 (M+H+).

Ejemplo 22:

(2-Metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 5) según el método general del ejemplo 20 usando 5-Bromo-3-cianopiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): m/e = 345,0 (M+H+).

Ejemplo 23:

(2-Metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico:

El compuesto del título se preparó a partir de una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 5) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3-fluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 337,3 (M+H+).

Ejemplo 24:

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico:

El compuesto del título se preparó a partir de una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 5) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromobenzonitrilo en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 344,0 (M+H+).

Ejemplo 25:

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 5) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 355,1 (M+H+).

Ejemplo 26:

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-

piridina-2 carboxílico (Ejemplo 8) según el método general del paso 6 del Ejemplo 5, usando 3-Bromo-4-metilpiridina en lugar de 3-bromopiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): m/e = 338,3 (M+H+).

5 Ejemplo 27:

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 8) según el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-2-metilpiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): m/e = 338,3 (M+H+).

Ejemplo 28:

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico:

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 8) según el método general del ejemplo 20 usando 1-bromo-3-fluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 341,1 (M+H+).

Ejemplo 29:

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 8) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromobenzonitrilo en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 348,0 (M+H+).

Ejemplo 30:

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 8) según el método general del ejemplo 20 usando 1-bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino color hueso, MS (ISP): m/e = 358,9 (M+H+).

Ejemplo 31:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-4-metilpiridina en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 340,3 (M+H+).

Ejemplo 32:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 5-Bromo-3-cianopiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 351,1 (M+H+).

Ejemplo 33:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-5-fluoropiridina (CAS [407-20-5]) en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 340,0 (M+H+).

Ejemplo 34:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-5-fluoropiridina (CAS [407-20-5]) en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 344,0 (M+H+).

El material de inicio arriba mencionado, 3-Bromo-5-fluoropiridina, se sintetizó a partir de una 5-bromonicotinamida disponible comercialmente como sigue a continuación:

Paso 1: 3-Amino-5-bromopiridina:

A una solución enfriada con hielo de 31,8 g (0,79mol) de hidróxido sódico y 40,7 g (0,255mol) de Bromo en 340ml de agua se le añadieron 42,0 g (0,209mol) de 5-bromonicotinamida comercialmente disponible. Se dejó la mezcla a temperatura ambiente y luego se calentó durante 1 h a 70 °C. La suspensión marrón resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se saturó la fase acuosa con salmuera y se extrajo tres veces con una mezcla 1:1 de THF y éter de t-butil-metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas al vacío. Concentración al vacío produjo 39,1 g de un residuo marrón oscuro que se purificó

mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (total 70,2 g, 70%), MS (ISP): m/e = 173,1, 175,1 (M+H⁺).

Paso 2: 3-Bromo-5-fluoropiridina:

Una solución enfriada a -10°C de 10,0 g (0,058mol) de 3-Amino-5-bromopiridina en 59ml de 50% ácido tetrafluorobórico fue tratada mediante adición de gotas de una solución de 4,19 g (0,06mol) de nitrato sódico en 13ml de agua. Después de agitarla durante 1h a -8 °C, se añadieron 150ml de éter a la suspensión marrón. La sal cruda de diazonio fue filtrada y lavada con éter. Esta sal cruda fue entonces añadida en porciones a 200ml de tolueno calentado a 80 °C. Después de agitar durante 1h a 90 °C, se concentró la fase orgánica. Se suspendió el residuo amarillo claro en 150ml de agua y se ajustó el pH a 11 con una solución del 32% de hidróxido de sodio. La solución resultante fue extraída tres veces con 200ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El material crudo (15,4 g de aceite marrón) fue purificado mediante destilación al vacío (10 mBar, 35 °C) para proporcionar 5,6 g (0,032mol, 55%) del compuesto del título como un aceite incoloro (ISP): m/e = 176,1, 178,1 (M+H⁺).

Ejemplo 35:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3-fluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 343,1 (M+H⁺).

Ejemplo 36:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 361,4 (M+H⁺).

Ejemplo 37:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-fenilamino-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando bromobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 325,0 (M+H⁺).

Ejemplo 38:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-5-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-5-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 367,9 (M+H⁺).

Ejemplo 39:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromobenzonitrilo en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 350,3 (M+H⁺).

Ejemplo 40:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 14) según el método general del ejemplo 20 usando 4-Bromo-2-cloropiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 360,1, 362,1 (M+H⁺).

Ejemplo 41:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 5-bromo-3-cianopiridina en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 334,3 (M+H⁺).

Ejemplo 42:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromo-4-metilpiridina en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 323,5 (M+H⁺).

Ejemplo 43:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-2-metilpiridina en lugar de

3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido naranja, MS (ISP): $m/e = 323,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 44:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromo-5-fluoropiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): $m/e = 327,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 45:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 1-bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): $m/e = 344,0$ ($M+H^+$).

Ejemplo 46:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromobenzonitrilo en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): $m/e = 333,3$ ($M+H^+$).

Ejemplo 47:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3-fluorobenceno en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido marrón claro, MS (ISP): $m/e = 326,0$ ($M+H^+$).

Ejemplo 48:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-5-Fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): $m/e = 351,4$ ($M+H^+$).

Ejemplo 49:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-fenilamino-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando bromobenceno en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): $m/e = 308,4$ ($M+H^+$).

Ejemplo 50:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 4-Bromo-2-cloropiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): $m/e = 343,0$, $345,0$ ($M+H^+$).

Ejemplo 51:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida ácido 6-metil-3-(5-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 16) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): $m/e = 377,4$ ($M+H^+$).

Ejemplo 52:

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 11) y 3-bromo-4-metilpiridina según el método general del ejemplo 20 para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): $m/e = 352,0$ ($M+H^+$).

Ejemplo 53:

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 11) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromo-2-metilpiridina en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): $m/e = 352,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 54:

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (Ejemplo 11) según el método general del ejemplo 20 usando 1-bromo-3-fluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 355,3 (M+H+).

Ejemplo 55:

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 11) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): m/e = 373,1 (M+H+).

Ejemplo 56:

(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 11) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromobenzonitrilo en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 362,3 (M+H+).

Ejemplo 57:

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 18) y 3-bromo-4-metilpiridina según el método general del ejemplo 20 para producir el compuesto final como un sólido naranja, MS (ISP): m/e = 394,0 (M+H+).

Ejemplo 58:

3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico del ácido (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 18) según el método general del ejemplo 20 usando 5-Bromo-3-cianopiridina en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 405,4 (M+H+).

Ejemplo 59:

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-Fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 18) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3-fluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 397,1 (M+H+).

Ejemplo 60:

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 18) según el método general del ejemplo 20 usando 3-bromobenzonitrilo en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 404,0 (M+H+).

Ejemplo 61:

(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de una (4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2 carboxílico (ejemplo 18) según el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-Bromo-4-metilpiridina para producir el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 414,6 (M+H+).

Ejemplo 62:

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-Butoxi-carbonilamino-6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo de acuerdo con el método general del ejemplo 4; paso 2 usando 4-amino-2-metiltiazol (CAS:[103392-01-4], Patente Europea PE 321115) en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para proporcionar [6-Metil-2-(2-metil-tiazol-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo claro cristalino, MS (ISP): m/e = 349,0 (M+H+). La desprotección del Boc como se ha descrito en el Ejemplo 4 paso 3 produjo (2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico como un sólido amarillo claro cristalino, MS (ISP): m/e = 249,1 (M+H+). La arilación de Paladio catalizado con 5-bromopirimidina como se ha descrito en el Ejemplo 20 produjo compuesto final como un sólido cristalino color hueso, MS (ISP): m/e = 327,0 (M+H+).

Ejemplo 63:

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico y 3-Bromopiridina de acuerdo con el método general del ejemplo 20 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 326,0 (M+H+).

Ejemplo 64:**(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de (2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico ácido y 3-Bromo-5-fluoropiridina de acuerdo con el método general del ejemplo 20 para proporcionar el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 344,3 (M+H+).

Ejemplo 65:**[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-Butoxi-carbonilamino-6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo de acuerdo con el método general del ejemplo 4; paso 2 usando 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para proporcionar [2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-6-metil-piridin-3-il-carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo, MS (ISP): m/e = 376,5 (M+H+). La desprotección del Boc como se ha descrito en el Ejemplo 4 paso 3 produjo [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico como un aceite amarillo, MS (ISP): m/e = 276,3 (M+H+). La arilación de Paladio catalizado de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 20 usando 1-Bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-bromopiridina produjo el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 388,4 (M+H+).

Se sintetizó 1-(2-Metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamina usada en el Ejemplo anterior de acuerdo con el procedimiento siguiente:

3-Aminopirazol (2g, 23mmol) se disolvió en 15ml DMSO. Se añadió hidruro potásico (3,8g, 69mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-Bromoetil-metil-éter (3,2g, 23mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió dentro de 100ml de salmuera y se extrajo tres veces con 100ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporó. Los dos regioisómeros se separaron mediante cromatografía flash y el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón (0,824g, 25%), MS (ISP): m/e = 142,1 (M+H+).

Ejemplo 66:**[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo, paso usando 3,5-difluoropiridina en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 371,3 (M+H+).

Ejemplo 67:**[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo, paso usando 5-Bromopirimidina en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 354,1 (M+H+).

Ejemplo 68:**[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-Ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo, paso usando 3-Bromobenzonitrilo en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 377,5 (M+H+).

Ejemplo 69:**[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(4-Fluoro-piridin-2-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo, paso usando 2-Cloro-4-fluoropiridina en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 371,4 (M+H+).

Ejemplo 70:**[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-Fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo, paso usando 1-Bromo-3-fluorobenceno en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un aceite amarillo, MS (ISP): m/e = 370,3 (M+H+).

Ejemplo 71:**[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-Ciano-5-Fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo, paso usando 3-Bromo-5-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 395,1 (M+H+).

Ejemplo 72:**(4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-Butoxi-carbonilamino-6-metil-piridina-2-carboxilato de

metilo de acuerdo con el método general del ejemplo 4, paso 2 usando 4-Metoximetil-tiazol-2-ilamina (CAS: [640768-40-7]; WO 2004081001) en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para proporcionar [2-(4-Metoximetil-tiazol-2-ilcarbamoyl)-6-metil-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo como una goma blanca, MS (ISP): m/e = 379,4 (M+H+). La desprotección del Boc como se ha descrito en el Ejemplo 4 paso 3 produjo (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 279,3 (M+H+). La arilación de Paladio catalizado de acuerdo con el método general del ejemplo 20, usando 5-Bromopirimidina en lugar de 3-bromopiridina produjo el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 357,1 (M+H+).

Ejemplo 73:

(4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 391 (M+H+).

Ejemplo 74:

(4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-5-fluoropiridina en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 374,3 (M+H+).

Ejemplo 75:

6(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido -Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-Butoxi-carbonilamino-6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo de acuerdo con el método general del ejemplo 4, paso 2 usando 4-ciclopropil-tiazol-2-ilamina en lugar de 2-cloro-4-aminopiridina para proporcionar [2-(4-Ciclopropil-tiazol-2-ilcarbamoyl)-6-metil-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 375,4 (M+H+). La desprotección del Boc como se ha descrito en el Ejemplo 4 paso 3 produjo (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 275,1 (M+H+). La arilación de Paladio catalizado de acuerdo con el método general del ejemplo 20, usando 5-Bromopirimidina en lugar de 3-bromopiridina produjo el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 357,1 (M+H+).

La 4-Ciclopropil-tiazol-2-ilamina usada en el ejemplo anterior se sintetizó de acuerdo con el siguiente procedimiento: Una solución de 2-Bromo-1-ciclopropil-etanona (CAS [69267-75-0], Indian J. Chem. Sect. B, 22(9), 841(1983) (1g, 6,1mmol) y Tiourea (0,481g, 6,1mmol) en 15ml de metanol se levó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color hueso (1,38g, 100%).

Ejemplo 76:

(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 20 usando 3-Bromo-5-fluoropiridina en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 370,1 (M+H+).

Ejemplo 77:

(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 20 usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 352,1 (M+H+).

Ejemplo 78:

(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 20 usando 1-Bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 387,4 (M+H+).

Ejemplo 79:

6(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido -Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

Paso 1: 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo:

A una solución enfriada con hielo de 6,5g (0,055mol) de terc-Butilnitrito y 9,8g (0,044mol) de bromuro de cobre (II) en 80ml de acetonitrilo se añadieron 6,6g (0,037mol) de (3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 4). Tras agitar durante 3h, la mezcla de reacción marrón se concentró al vacío, se añadieron 50ml de solución de cloruro de amonio saturada y la fase acuosa resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. La concentración al vacío produjo 8,2g de un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (6,82g, 76%), MS (ISP): m/e = 244,2, 246,1 (M+H+).

Paso 2: (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico:

A una solución de 3-Amino-1-metil-pirazol (1,39g, 14,3mmol, 3,5 equiv.) en 25ml de dioxano seco se

añadieron 7,17ml de una solución 2M de trimetil aluminio en hexano (14,3mmol, 3,5 equiv.) y se agitó la mezcla durante 1h a TA. Luego se añadió 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo (1,00g, 4,1mmol) se añadió y la reacción se llevó a reflujo durante 2h. Tras dejar la reacción enfriar a TA, la reacción se paró con agua (0,5ml), se agitó durante 10min, se secó por adición de sulfato magnésico y se filtró sobre Dicalito que además se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró al vacío. El residuo (1,66g, aceite amarillo) se purificó mediante cromatografía flash (heptano/etilo acetato 2:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (total 0,99g, 82%), MS (ISP): m/e = 295,2, 297,2 (M+H+).

Paso 3: (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

En un vaso de reacción de 10ml se disolvieron 60mg (0,203mmol) (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico y 25mg (0,254mmol, 1,5 equiv.) de 3-Amino-1-metil-pirazol en 4ml de dioxano. Se añadió carbonato de cesio (93mg, 0,285mmol, 1,4equiv.) y el argón se burbujeó a través de la suspensión durante 3 minutos. Luego se añadieron Xantfos (39mg, 0,067mmol, 0,33 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (21mg, 0,020mmol, 0,1 equiv.). el vaso se cerró y la mezcla se agitó durante toda la noche a 130°C. A la mezcla se añadió gel de sílice (5g) y la mezcla se evaporó hasta secarse al vacío. Los polvos se cargaron sobre una columna de cromatografía flash y se eluyó (gradiente 100% heptano hasta 100% acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (total 11mg, 17%), MS (ISP): m/e = 312,1 (M+H+).

Ejemplo 80:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(4-Fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 4-fluoroanilina en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 326,1 (M+H+).

Ejemplo 81:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 2-Amino-4-metiltiazol en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 329,1 (M+H+).

Ejemplo 82:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirazin-2-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando aminopirazina en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 310,3 (M+H+).

Ejemplo 83:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 5-amino-1-metil-pirazol en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 312,3 (M+H+).

Ejemplo 84:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 4-Amino-1-metil-pirazol en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 312,1 (M+H+).

Ejemplo 85:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 5-amino-1,3-dimetilpirazol en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 326,3 (M+H+).

Ejemplo 86:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(6-metil-pirazin-2-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 2-Amino-6-metilpirazina en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido marrón, MS (ISP): m/e = 324,1 (M+H+).

Ejemplo 87:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(4-metil-pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 5-amino-4-metilpirimidina en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 324,3 (M+H+).

Ejemplo 88:**(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 2-Amino-5-fluoro-6-metilpiridina en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 341 (M+H+).

Ejemplo 89:**(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-Cloro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxílico de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 usando 3-Amino-5-cloropiridina en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 343,0, 345,1 (M+H+).

Ejemplo 90:**(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**Paso 1: 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo:

El acoplamiento catalizado por Pd de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 3-Amino-1-metil-pirazol se realizó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo, MS (ISP): m/e = 261,3 (M+H+).

Paso 2: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 a partir de 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y usando 2-Amino-4-metiltiazol en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 329,1 (M+H+).

Ejemplo 91:**(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-5-Fluoropiridina de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 327,0 (M+H+).

Ejemplo 92:**(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo de acuerdo con el método general del ejemplo 75, paso 2 usando 4-Amino-2-metiltiazol en lugar de 3-Amino-1-metil-pirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 329,1 (M+H+).

Ejemplo 93:**(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**Paso 1: 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo:

El acoplamiento catalizado por Pd de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 4-Amino-1-metil-pirazol se realizó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja, MS (ISP): m/e = 261,0 (M+H+).

Paso 2: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 a partir de 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-4-metiltiazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 329,3 (M+H+).

Ejemplo 94:**(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-5-Fluoropiridina de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 327,1 (M+H+).

Ejemplo 95:**(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**Paso 1: 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo:

El acoplamiento catalizado por Pd de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 5-Amino-1,3-dimetilpirazol se realizó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 275,4 (M+H+).

Paso 2: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 a partir de 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-4-metiltiazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 343,1 (M+H+).

Ejemplo 96:**(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-5-fluoropiridina de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 341,1 (M+H+).

Ejemplo 97:**(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 4-Amino-2-metiltiazol de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 343,0 (M+H+).

Ejemplo 98:**(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

Paso 1: 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo:

El acoplamiento catalizado por de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 3-Amino-5-metilpiridina se realizó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 272,3 (M+H+).

Paso 2: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 a partir de 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 3-Amino-1-metilpirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 323,3 (M+H+).

Ejemplo 99:**(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-4-metiltiazol de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 340,3 (M+H+).

Ejemplo 100:**(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 4-Amino-2-metiltiazol de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 340,1 (M+H+).

Ejemplo 101:**(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

Paso 1: 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo:

El acoplamiento catalizado por Pb de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 5-Amino-3-ciclopropil-1-metilpirazol se realizó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja, MS (ISP): m/e 301,4 (M+H+).

Paso 2: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 a partir de 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 3-Amino-1-metilpirazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 352,3 (M+H+).

Ejemplo 102:**(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-4-metiltiazol de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 369,0 (M+H+).

Ejemplo 103:**(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-5-Fluoro-6-metilpiridina de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 381,4 (M+H+).

Ejemplo 104:**(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de 3-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-

2-carboxilato de etilo y 2-Amino-5-Fluoropiridina de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 367,3 (M+H+).

5 Ejemplo 105:

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

Paso 1: 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo:

10 El acoplamiento catalizado por Pb de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 5-Amino-pirimidina (CAS:[591-55-9] (J. Og. Chem., 20, 829 (1955)) se realizó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 259,3 (M+H+).

Paso 2: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

15 El compuesto del título, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 a partir de 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-amino-4-metiltiazol para proporcionar el compuesto final como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 327,1 (M+H+).

Ejemplo 106:

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

20 El compuesto del título, se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 a partir de 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-5-metiltiazol para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 327,1 (M+H+).

Ejemplo 107:

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

25 Paso 1: 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo:

El acoplamiento catalizado por Pb de 3-Bromo-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 3-Amino-piridina se realizó de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 258,1 (M+H+).

Paso 2: (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

30 El compuesto del título, se preparó a partir de 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-Amino-5-metiltiazol de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 para proporcionar el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 326,1 (M+H+).

35 Ejemplo 108:

(4-Hidroximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

Paso 1: [4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

40 La reacción catalizada por Al(Me)₃ de 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-ilamina (CAS [752241-92-2]; WO2004076420) de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 produjo el compuesto del título como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 457,3 (M+H+).

Paso 2: (4-Hidroximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

45 A una solución de 40mg (0,088mmol) de 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico [4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-amida en 1ml de cloruro de metileno se añadieron 200mg (1,75mmol, 20,0 equiv.) de ácido trifluoroacético. Tras agitar durante 2h a temperatura ambiente, se añadió solución saturada de carbonato de sodio, y el pH se ajustó hasta 8. La fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo (28mg, un sólido amarillo) se trituró con Diisopropiléter, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (17mg, 57%) como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 343,1 (M+H+).

Ejemplo 109:

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Hidroximetil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

55 El compuesto del título, se preparó (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico se desprotegió con ácido trifluoroacético de acuerdo con el método general del ejemplo 105, paso 2, produjo el compuesto final como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 343,3 (M+H+).

La (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico usado en el ejemplo descrito anteriormente se sintetizó como sigue:

Paso 1: 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-metil-1-oxi-piridina-2-carboxilato de etilo:

60 Una solución de 2,00g (7,1mmol) 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo y 4,93g (28,6mmol, 4,0 equiv.) de ácido m-Cloroperbenzoico en 200ml de cloruro de metileno se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió dentro de 200ml de solución de bicarbonato 5%. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron y produjeron 3,8g de un sólido amarillo, que tras la purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente produjo 1,47g (5,0mmol, 70%) del compuesto del título como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 297,4 (M+H+).

Paso 2: 6-Acetoximetil-3-terc-butoxicarbonilamino-piridina-2-carboxilato de etilo:

Una solución de 1,47g de 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-metil-1-oxi-piridina-2-carboxilato de etilo en 36ml de anhídrido acético se agitó durante 2h a 120°C. Tras evaporación del solvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 3:1 v/v) y se produjo 0,99g (2,92mmol, 59%) del compuesto del título como un sólido blanco, MS (ISP): m/e = 339,3 (M+H+).

Paso 3: 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-Hidroximetil-piridina-2-carboxilato de etilo:

A una solución de 0,99g (2,92mmol) de 6-Acetoximetil-3-terc-butoxicarbonilamino-piridina-2-carboxilato de etilo en 15ml de etanol absoluto se añadió 0,11ml (0,3mmol, 0,1 equiv.) de etilato de sodio 3N/Etanol. Tras agitar durante 1h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno/agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron y se produjeron 0,81g (2,7mmol, 93%) del compuesto del título como un sólido de color hueso, MS (ISP): m/e = 297,3 (M+H+).

Paso 4: 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina-2-carboxilato de etilo:

A una solución de 0,81g (2,7mmol) 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-Hidroximetil-piridina-2-carboxilato de etilo y 1,11g (16mmol, 6,0 equiv.) de imidazol en 5ml de DMF se añadieron 0,90g (6,0mmol, 2,2 equiv.) de terc-butildimetilclorosilano. La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras la extracción con acetato de etilo/agua y purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 4:1 v/v), se obtienen 0,69g (1,7mmol, 61%) del compuesto del título como un aceite incoloro, MS (ISP): m/e = 411,3 (M+H+).

Paso 5: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina-2-carboxílico:

La reacción catalizada por Al(Me)₃ de 0,53g (1,29mmol) de 3-terc-Butoxicarbonilamino-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina-2-carboxilato de etilo y 2-amino-4-metil tiazol de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2 produjo 0,58g de [6-Hidroximetil-2-(4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo en bruto (que también contiene 2-amino-4-metil tiazol) como un aceite marrón oscuro, MS (ISP): m/e = 365,1 (M+H+). El material en bruto se disolvió en 4ml de cloruro de metileno y 2,4ml de ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 8 por adición de solución de carbonato sódico saturado y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron y se produjeron 0,47g de (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-Hidroximetil-piridina-2-carboxílico como un aceite marrón oscuro (que contiene 2-amino-4-metiltiazol), MS (ISP): m/e = 265,3 (M+H+). El material en bruto se reprotigió con terc-butildimetilclorosilano/imidazol de acuerdo con el procedimiento general descrito en el paso 4 y se produjo, tras la extracción y purificación, 88mg (0,23mmol, 13%) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 379,3 (M+H+).

Paso 6: (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:

La arilación catalizada por paladio de (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-amino-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina-2-carboxílico con 5-Bromopirimidina de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 paso 4 produjo el compuesto del título como un sólido amarillo, MS (ISP): m/e = 457,3 (M+H+).

Ejemplo 110:**(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-Ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2-carboxílico:**

El compuesto del título, se preparó a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-ciclopropil-piridina-2-carboxílico y 5-bromopirimidina de acuerdo con el método general del ejemplo 4 para producir el compuesto final como un sólido amarillo cristalino, MS (ISP): m/e = 336,1 (M+H+).

La (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-amino-6-ciclopropil-piridina-2-carboxílico usada en el Ejemplo antes descrito se sintetizó como a continuación:

Paso 1: 3-terc-Butoxicarbonilamino-piridina-2-carboxilato de etilo:

El compuesto del título, se preparó a partir de Piridina-2,3-dicarboxilato de 2-etilo (CAS[161522-42-5], J.Med.Chem. 38(3), 496(1995)) de acuerdo con el método general del ejemplo 4, paso 1 y se produjo el compuesto final como un sólido blanco cristalino, MS (ISP): m/e = 267,4 (M+H+).

Paso 2: 3-Amino-piridina-2-carboxilato de etilo:

La desprotección del grupo Boc de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 paso 3 produjo el compuesto del título como un sólido blanco cristalino, MS (ISP): m/e = 167,4 (M+H+).

Paso 3: 3-Amino-6-bromo-piridina-2-carboxilato de etilo:

Una solución de 2,00g (12,04mmol) de 3-amino-piridina-2-carboxilato de etilo y 2,57g (14,44mmol, 1,2 equiv.) de N-Bromosuccinimida en 80ml de acetonitrilo se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice (5g) a la mezcla de reacción que se evaporó para secarse. El residuo se cargó sobre una columna de cromatografía flash (SiO₂, 50g) y se eluyó con heptano/acetato de etilo 3:1. Se obtiene 1,11g (4,51mmol, 37%) del compuesto del título como un sólido blanco cristalino, MS (ISP): m/e = 245,1, 247,1 (M+H+).

Paso 4: 6-Bromo-3-bis(terc-butoxicarbonilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo:

Una solución de 1,075g (4,39mmol) 3-Amino-6-bromo-piridina-2-carboxilato de etilo, 2,01g (9,21mmol, 2,1 equiv.) Di-terc-butildicarbonato, y 21mg (0,04mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) en 40ml de cloruro de metileno se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras la extracción con cloruro de metileno/agua y purificación por cromatografía Flash (SiO₂, 70g, gradiente heptano -> heptano/acetato de etilo 15%) se obtiene 1,68g (3,77mol, 86%) del compuesto del título como un sólido blanco cristalino, MS (ISP): m/e = 445,2, 447,0 (M+H+).

Paso 5: 6-Ciclopropil-3-bis(terc-butoxicarbonilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo:

A una solución desgaseada de 0,500g (1,12mmol) de 6-Bromo-3-bis(terc-butoxicarbonil-amino)-piridina-2-carboxilato de etilo en 4ml de THF absoluto se añadió 7,0ml de una solución de cloruro de ciclopropilzinc 0,4M (CAS:[203861-73-8]) en THF, y 19,5mg (0,017mmol, 0,1 equiv.) de Tetraquis(trifenilofosfina)paladio. Tras calentar la mezcla durante 2,5h a 70°C bajo atmósfera de argón, la mezcla se extrajo con acetato de etilo agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se purificó por cromatografía Flash (SiO₂, Heptano/acetato de etilo 5:1) y se produjo el compuesto del título como un aceite incoloro, MS (ISP): m/e = 407,4(M+H+).

Paso 6: [6-Ciclopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo:

La reacción catalizada por Al(Me)₃ de 6-Ciclopropil-3-bis(terc-butoxicarbonilamino)-piridina-2-carboxilato de etilo y 3-Amino-1-metilpirazol de acuerdo con el método general del ejemplo 78, paso 2, produjo, con pérdida concomitante de un grupo Boc, el compuesto del título como un sólido blanco cristalino, MS (ISP): m/e = 358,3 (M+H+).

Paso 7: 3-Amino-6-ciclopropil-piridina-2-carboxílico ácido (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida:

Una solución de 70mg (0,228mmol) de [6-Ciclopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-carbamato de terc-butilo en 3ml de cloruro de metileno se trató con 0,26ml (0,39g, 3,42mmol, 15 equiv.) de ácido trifluoroacético. Tras agitar durante 2,5h a temperatura ambiente, la mezcla se puso con acetato de etilo/bicarbonato de sodio/agua y se produjeron 49mg (0,19mmol, 83%) del compuesto del título en bruto como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 258,1 (M+H+); que fue suficientemente pura para ser usada directamente en el paso siguiente.

Ejemplo 111:

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

La reacción catalizada por Al(Me)₃ del 6-Ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo y 3-Amino-1-metilpirazol según el método general del ejemplo 78, paso 2, produjo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): m/e = 335,4 (M+H+).

El 6-Ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo utilizado en el ejemplo arriba descrito se sintetizó de la siguiente manera:

Paso 1: 3-Amino-6-ciclopropil-piridina-2 carboxilato de etilo:

La desprotección de 6-Ciclopropil-3-bis(terc-butoxicarbonilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo con ácido trifluoroacético según el procedimiento descrito en el ejemplo 106, paso 7, produjo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro, MS (ISP): m/e = 207,3 (M+H+).

Paso 2: 3-Bromo-6-ciclopropil-piridina-2 carboxilato de etilo:

La reacción de Sandmeyer de 3-Amino-6-ciclopropil-piridina-2 carboxilato de etilo según el procedimiento descrito en el ejemplo 78, paso 1, produjo el compuesto del título como un aceite incoloro, MS (ISP): m/e = 270,2, 272,2 (M+H+).

Paso 3: 6-Ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo:

La arilación catalizada por paladio de 3-Bromo-6-ciclopropil-piridina-2 carboxilato de etilo con 3-Aminopiridina según el procedimiento general descrito en el ejemplo 78, paso 3, produjo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 284,4 (M+H+).

Ejemplo 112:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico

La reacción catalizada por Al(Me)₃ de 6-Ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo y 2-Amino-4-metil-tiazol según el método general del ejemplo 78, paso 2, produjo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 352,1 (M+H+).

Ejemplo 113:

(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-etil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico

La reacción catalizada por Al(Me)₃ de 6-Etil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo y 2-Amino-4-metil-tiazol según el método general del ejemplo 78, paso 2, produjo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo, MS (ISP): m/e = 340,9 (M+H+).

El 6-Etil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo utilizado en el ejemplo arriba descrito se sintetizó de la siguiente manera:

Paso 1: 6-Etil-3-bis(terc-butoxicarbonilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo:

El acoplamiento catalizado por paladio de 6-Bromo-3-bis(terc-butoxicarbonil-amino)-piridina-2 carboxilato de etilo (ejemplo 107, paso 4) según el procedimiento descrito en el ejemplo 107, paso 5, usando Dietilzinc en lugar de cloruro de ciclopropilzinc produjo el compuesto del título como un aceite amarillo, MS (ISP): m/e = 395,1 (M+H+).

Paso 2: 3-Amino-6-etil-piridina-2 carboxilato de etilo:

La desprotección Boc de 6-Etil-3-bis(terc-butoxicarbonilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo con ácido trifluoroacético según el procedimiento descrito en el ejemplo 107, paso 7, produjo el compuesto del título como un sólido marrón claro, MS (ISP): m/e = 195,1 (M+H+).

Paso 3: 3-Bromo-6-etil-piridina-2 carboxilato de etilo:

La reacción de Sandmeyer de 3-Amino-6-etil-piridina-2 carboxilato de etilo según el procedimiento descrito en el ejemplo 78, paso 1, produjo el compuesto del título como un aceite incoloro, MS (ISP): m/e = 258,0, 260,0 (M+H+).

Paso 4: 6-Etil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxilato de etilo

La arilación catalizada por paladio dl 3-Bromo-6-ciclopropil-piridina-2 carboxilato de etilo con 5-Aminopirimidina según el procedimiento general descrito en el ejemplo 78, paso 3, produjo el compuesto del título como un sólido blanco, MS (ISP): m/e = 273,3 (M+H+).

Preparación de las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención:Ejemplo I

Los **Comprimidos** de la siguiente composición se producen de manera convencional:

	<u>mg/Comprimido</u>
Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón blanco de maíz	35
Polivinilpirrolidona	8
Na carboximetil almidón	10
Estearato magnésico	2
Peso del comprimido	<u>250</u>

Ejemplo II

Los **Comprimidos** de la siguiente composición se producen de manera convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	200
Lactosa en polvo	100
Almidón blanco de maíz	64
Polivinilpirrolidona	12
Na carboximetil almidón	20
Estearato de magnesio	4
Peso del comprimido	<u>400</u>

Ejemplo III

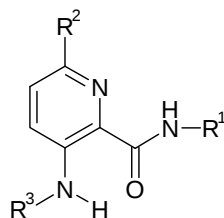
Las **Cápsulas** de la siguiente composición se producen:

	<u>mg/Cápsula</u>
Ingrediente activo	50
Lactosa cristalina.	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato magnésico	1
Peso del contenido de la cápsula	<u>150</u>

El ingrediente activo con un tamaño de partícula apropiado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan de manera homogénea, se tamizan y a partir de entonces se añade el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se introduce en cápsulas de gelatina con un tamaño adecuado.

REIVINDICACIONES

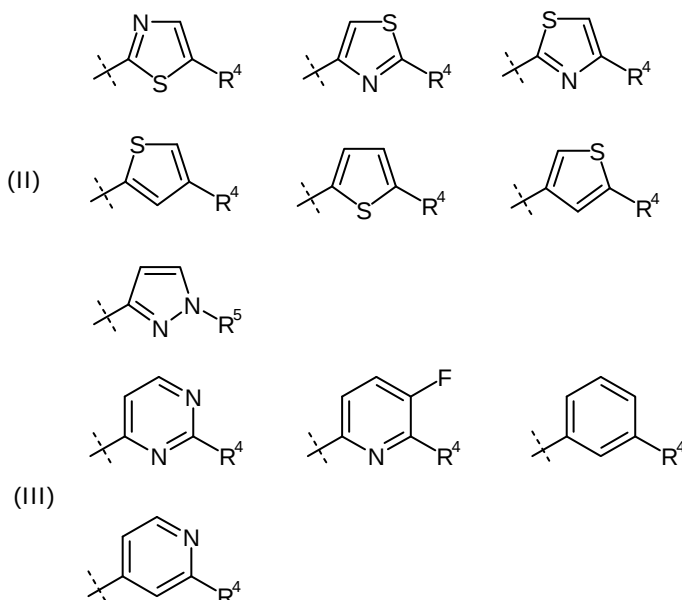
1. Los compuestos de la fórmula general (I)



(I)

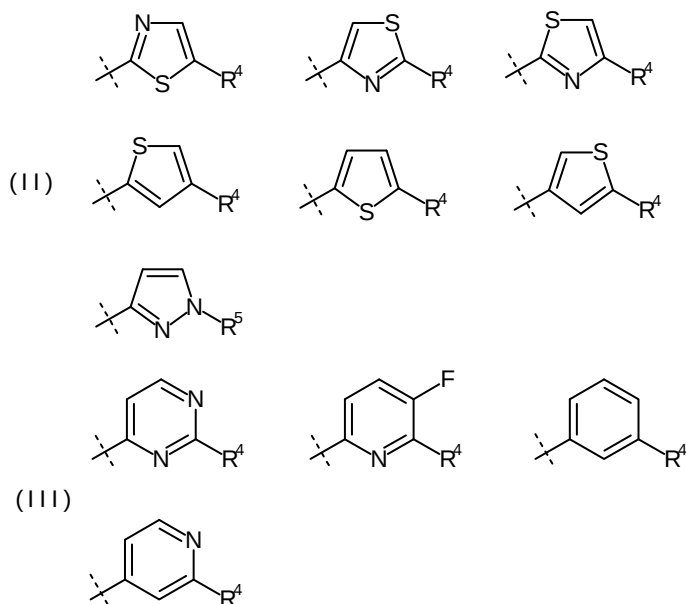
en la cual

R¹ es un anillo de 5- o 6- miembros respectivamente de las fórmulas (II) y (III):



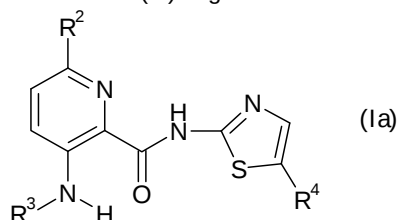
R² es H, C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo -(CH₂)_m-R^a;
 R³ es arilo o heteroarilo que son opcionalmente sustituidos por:
 CN, Cl, F, Br, CF₃, CHF₂, o -O-C₁-C₇-alquilo, -(CO)-R^b, -(CH₂)_m-R^c, -NH(CO)-C₁-C₇-alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂-R^d, C₃-C₆-cicloalquilo heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C₁-C₇-alquilo;
 R⁴ es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF₃, C₁-C₇-alquilo, -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, o -(CH₂)_m-R^e;
 R⁵ es C₁-C₇-alquilo o C₁-C₇-alquil-C₃-C₆-cicloalquilo; -(CH₂)_n-O-R^f, C₃-C₈-alquienil-O-R^f, -(CH₂)_n-NR^gR^h, -C₂-C₆-alquienil-NR^gR^h o -(CH₂)_n-R^e;
 R^a es -O-C₁-C₇-alquilo o -OH;
 R^b es C₁-C₇-alquilo, NH₂, o -O-C₁-C₇-alquilo;
 R^c es -OH, NH₂, o NH(CO)-O-C₁-C₇-alquilo;
 R^d es C₁-C₇-alquilo, -NH₂, -NH-C₁-C₇-alquilo o -N-di(C₁-C₇-alquil);
 R^e es -OH, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ o -O-(CO)-C₁-C₇-alquilo;
 R^f es C₁-C₇-alquilo, C₃-C₈-alquienilo, C₃-C₆-cicloalquilo, fenilo, bencilo o -(CO)-R';
 R^g, R^h son, independientemente, H, C₁-C₇-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₈-alquienilo, fenilo, bencilo, o -(CO)-R' o R^g y R^h también, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5- hasta 7- miembros que opcionalmente se pueden sustituir con 1 o 2 OH;
 R' es NH₂, -NH-C₁-C₇-alquilo, C₁-C₇-alquilo o C₁-C₇-alcoxi;
 m es 1 a 4;
 n es 2 a 6;
 así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

2. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los cuales:
 R¹ es un anillo de 5- o 6- miembros respectivamente de las fórmulas (II) y (III):



R^2 es H, Cl, C_1 - C_7 -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo $-(CH_2)_m-R^a$;
 R^3 es arilo o heteroarilo que son opcionalmente sustituidos por:
 CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo, $-(CO)-R^b$, $-(CH_2)_m-R^c$, $-NH-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-S(O)_2-R^d$ o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1-C_7 -alquilo;
 R^4 es $-OH$, Cl, F, Br, CN, $-CHF_2$, CF_3 , C_1-C_7 -alquilo, $-C_3-C_6$ -cicloalquilo, $-O-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo o $-(CH_2)_m-R^e$;
 R^5 es C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 -alquil- C_3-C_6 -cicloalquilo; $-(CH_2)_n-O-R^f$, C_3-C_8 -alquenil- $O-R^f$, $-(CH_2)_n-NR^gR^h$, $-C_2-C_6$ -alquenil- NR^gR^h o $-(CH_2)_n-R^e$;
 R^a es $-O-C_1-C_7$ -alquilo o $-OH$;
 R^b es C_1-C_7 -alquilo, NH_2 , u $-O-C_1-C_7$ -alquilo;
 R^c es $-OH$, NH_2 , o $NH-(CO)-O-C_1-C_7$ -alquilo;
 R^d es C_1-C_7 -alquilo, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_7$ -alquilo o $-N-di(C_1-C_7$ -alquil);
 R^e es $-OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ u $-O-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-C_3-C_6$ -cicloalquilo
 R^f es C_1-C_7 -alquilo, C_3-C_8 -alquenilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, fenilo, bencilo o $-(CO)-R'$;
 R^g, R^h son, independientemente, H, C_1-C_7 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_3-C_8 -alquenilo, fenilo, bencilo o $-(CO)-R'$ o R^g y R^h también, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5- hasta 7- miembros que opcionalmente se pueden sustituir con 1 o 2 OH;
 R' es NH_2 , $-NH-C_1-C_7$ -alquilo, C_1-C_7 -alquilo, o C_1-C_7 -alcoxi;
 m es 1 a 4;
 n es 2 a 6;
 así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

3. Los compuestos de la fórmula (Ia) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

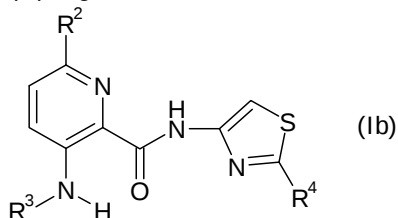
4. Los compuestos de la fórmula (Ia) según la reivindicación 3, en la cual:

R^2 es H o C_1-C_7 -alquilo;
 R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:
 CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo, $-(CO)-R^b$, $-(CH_2)_m-R^c$, $-NH-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-S(O)_2-R^d$ o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1-C_7 -alquilo;
 R^4 es H, $-OH$, Cl, F, Br, CN, $-CHF_2$, CF_3 , C_1-C_7 -alquilo, $-O-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo o $-(CH_2)_m-R^e$;
 R^b, R^c, R^d y R^e son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

5. Los compuestos de la fórmula (Ia) según la reivindicación 4, en la cual dichos compuestos se seleccionan de un grupo formado por:

- una (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y
una (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

6. Los compuestos de la fórmula (Ib) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

7. Los compuestos de la fórmula (Ib) según la reivindicación 6, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O- CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

8. Los compuestos de la fórmula (Ib) según la reivindicación 7, en la cual dichos compuestos se seleccionan de un grupo formado por:

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

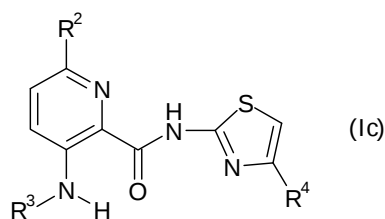
(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico; y

(2-metil-tiazol-4-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

9. Los compuestos de la fórmula (Ic) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

10. Los compuestos de la fórmula (Ic) según la reivindicación 9, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O- CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d , R^e y m son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

11. Los compuestos de la fórmula (Ic) según la reivindicación 10, en la cual dichos compuestos se seleccionan de un grupo formado por:

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

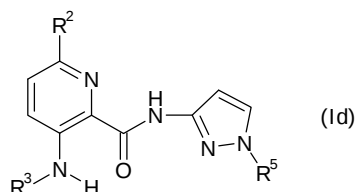
(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-fenilamino-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-5-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-Metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metoximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-hidroximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-hidroximetil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y
 (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-etil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

12. Los compuestos de la fórmula (Id) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^5 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

13. Los compuestos de la fórmula (Id) según la reivindicación 12, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , $-(CH_2)_m-R^c$, -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O- CH_2F , -O- CHF_2 , -O- CF_3 , -S(O) $_2$ - R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

R^5 es C_1 - C_7 -alquilo C_1 - C_7 -alquil- C_3 - C_6 -cicloalquilo; $-(CH_2)_n-O-R^f$, C_3 - C_8 -alquenil-O- R^f , $-(CH_2)_n-NR^gR^h$; $-C_2$ - C_6 -alquenil- NR^gR^h o $-(CH_2)_n-R^e$;

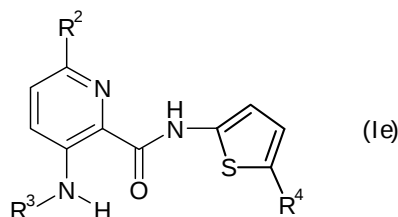
R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h m y n son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

14. Los compuestos de la fórmula (Id) según la reivindicación 13, en la cual dichos compuestos se seleccionan de un grupo formado por:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-5-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-fenilamino-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(5-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-Ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(4-fluoro-piridin-2-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 [1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 3-(3-ciano-5-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(4-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piracin-2-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(6-metil-piracin-2-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-6-metil-piridin-2-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-cloro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-3-(5-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico.

15. Los compuestos de la fórmula (Ie) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

16. Los compuestos de la fórmula (Ie) según la reivindicación 15, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

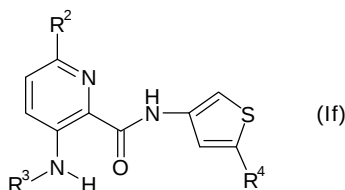
R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O- CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

17. Los compuestos de la fórmula (If) según la reivindicación 1:



la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

18. Los compuestos de la fórmula (If) según la reivindicación 17, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

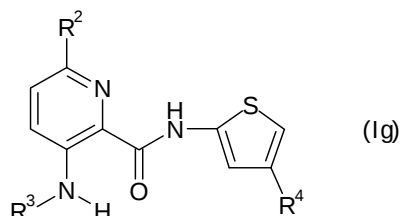
CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O- CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas

farmacéuticamente.

19. Los compuestos de la fórmula (Ig) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

20. Los compuestos de la fórmula (Ig) según la reivindicación 19, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

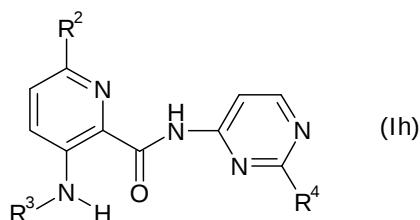
CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-

CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d , R^e y m son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

21. Los compuestos de la fórmula (Ih) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

22. Los compuestos de la fórmula (Ih) según la reivindicación 21, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

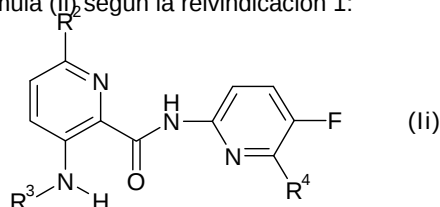
CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-

CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

23. Los compuestos de la fórmula (Ii) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

24. Los compuestos de la fórmula (Ii) según la reivindicación 23, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-

CF_3 , -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

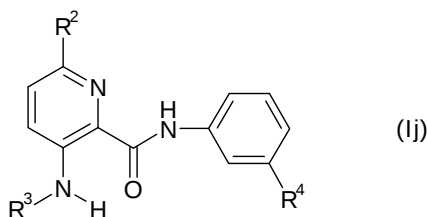
R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

25. Los compuestos de la fórmula (li) según la reivindicación 24, en la cual dichos compuestos se seleccionan de un grupo formado por:

(5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (5-fluoro-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico; y
 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico.

26. Los compuestos de la fórmula (Ij) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

27. Los compuestos de la fórmula (Ij) según la reivindicación 26, en la cual:

R^2 es H o C_1 - C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o -O- C_1 - C_7 -alquilo, -(CO)- R^b , -(CH₂)_m- R^c , -NH-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo; -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, -S(O)₂- R^d o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1 - C_7 -alquilo;

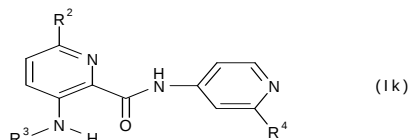
R^4 es H, -OH, Cl, F, Br, CN, -CHF₂, CF_3 , C_1 - C_7 -alquilo, -O-(CO)- C_1 - C_7 -alquilo o -(CH₂)_m- R^e ;

R^b , R^c , R^d , R^e y m son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

28. Los compuestos de la fórmula (Ij) según la reivindicación 27, en la cual dichos compuestos se seleccionan de un grupo formado por:

(3-cloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;
 (3-cloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y
 (3-cloro-fenil)-amida del ácido 3-(5-cloro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico.

29. Los compuestos de la fórmula (Ik) según la reivindicación 1:



en la cual R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

30. Los compuestos de la fórmula (Ik) según la reivindicación 29, en la cual:

R^2 es H o C_1-C_7 -alquilo;

R^3 es fenilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros que son opcionalmente sustituidos por:

CN, Cl, F, Br, CF_3 , CHF_2 , o $-O-C_1-C_7$ -alquilo, $-(CO)-R^b$, $-(CH_2)_m-R^c$, $-NH-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo; $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-S(O)_2-R^d$ o heteroarilo que es opcionalmente sustituido por C_1-C_7 -alquilo;

R^4 es H, $-OH$, Cl, F, Br, CN, $-CHF_2$, CF_3 , C_1-C_7 -alquilo, $-O-(CO)-C_1-C_7$ -alquilo o $-(CH_2)_m-R^e$;

R^b , R^c , R^d y R^e son tal y como se han definido en la reivindicación 1, así como sus sales aceptadas farmacéuticamente.

31. Los compuestos de la fórmula (Ij) según la reivindicación 30, en la cual dichos compuestos se seleccionan de un grupo formado por:

(2-cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(pirimidin-5-ilamino)-piridina-2 carboxílico; y

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(4-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 6-metil-3-(2-metil-piridin-3-ilamino)-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(5-ciano-piridin-3-ilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

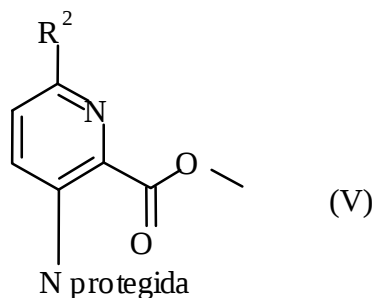
(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3-fluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico;

(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3-ciano-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico; y

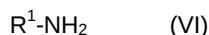
(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 3-(3,5-difluoro-fenilamino)-6-metil-piridina-2 carboxílico.

32. Un método para la preparación los compuestos de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 31, dicho método formado por los siguientes pasos:

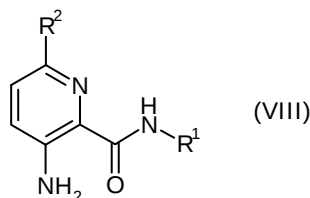
a) reaccionar un compuesto amino protegido de la fórmula (V):



con un compuesto de la fórmula (VI):



y entonces desproteger el compuesto obtenido para conseguir un compuesto de la fórmula (VIII):

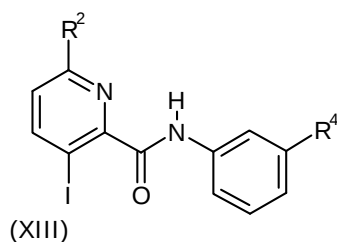


a) reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX):



para obtener el compuesto de la fórmula (I) en la cual R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se han definido en las reivindicaciones de la 1 a la 31, X es halo y N protegida es un nitrógeno que carga un grupo convencional de protección N.

33. Un método para la preparación de los compuestos de la fórmula (Ij) según cualquiera de las reivindicaciones de la 26 a la 28, dicho método con el paso de reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII):



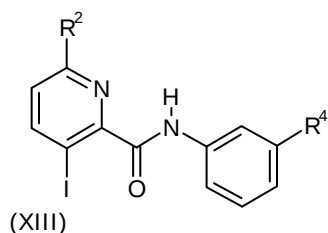
con un compuesto de la fórmula (XIV):



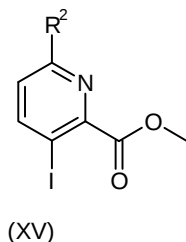
para obtener un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es CH y R^2 , R^3 , R^4 son tal y como se han definido en las reivindicaciones de la 26 a la 28.

34. Un método para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 31, dicho método formado por los siguientes pasos:

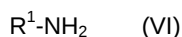
a) reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII):



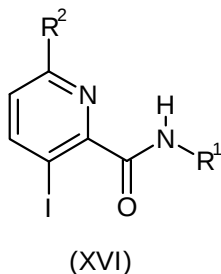
con un ácido mineral acuoso seguido de una formación salina y una esterificación para obtener un compuesto de la fórmula (XV):



b) reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de la fórmula (VI):



para obtener un compuesto de la fórmula (XVI):



(c) reaccionar el compuesto de la fórmula (XVI) con un compuesto de la fórmula (XIV):



para obtener el compuesto de la fórmula (I) en la cual R^1 , R^2 y R^3 son tal y como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 31.

35. Un medicamento formado por uno o más compuestos, tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 31, y excipientes aceptados farmacéuticamente para el tratamiento y la prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5.

- 5 36. Un medicamento según la reivindicación 35 para el tratamiento y prevención de lo siguiente: trastornos neurológicos crónicos y agudos, ansiedad, tratamiento del dolor agudo y crónico, incontinencia urinaria, obesidad, trastornos de comportamiento, conducta compulsiva obsesiva (CCO), enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del cromosoma X frágil y trastornos alimentarios, normalmente anorexia y bulimia.
- 10 37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 31, del mismo modo que sus sales aceptadas farmacéuticamente para utilizar en el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5.
- 15 38. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 31 así como sus sales aceptadas farmacéuticamente para la fabricación de los medicamentos para el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5.
39. El uso según la reivindicación 38 para la fabricación de los medicamentos para el tratamiento y la prevención de los siguientes: trastornos neurológicos crónicos y agudos, ansiedad, tratamiento del dolor agudo y crónico, incontinencia urinaria, obesidad, trastornos de comportamiento, conducta compulsiva obsesiva (CCO), enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del cromosoma X frágil y trastornos alimentarios, normalmente anorexia y bulimia.