Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-147720

54. **TÍTULO** NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO AZABIFENILAMINOBENZOICO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** 625 21/04/11

71. **SOLICITANTE** ALMIRALL, S.A.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-014720- -00000-0000
Fecha: 2010-02-10 17:21:20 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 332

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
España

Domicilio: Barcelona,
España

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Julio Cesar CASTRO PALOMINO LARIA**
C/Enrique Granados, 29 4º,
E-08330 Premia de Mar,
Barcelona,
España

2. **Emma TERRICABRAS BELART**
C/Francesc Cabanes 1-3, 2º, 1a
E-08190 Sant Cugat Del Valles,
Barcelona,
España

3. **Montserrat ERRA SOLA**
Riera Blanca, 46, Atico 1a, Esc. A,
E-08908 L'Hospitalet de Llobregat,
Barcelona,
España

4. **Eloisa NAVARRO ROMERO**
c/Comte d'Urgell 20, 1º 2a,
E-08011 Barcelona
España

5. **Silvia FONQUERNA POU**
Pg de l'Havana, 2-4, Esc D, Baixos 3,
E-08030 Barcelona
España

6. **Aranzazu CARDUS FIGUERAS**
C/del Pio, 21 4º 1a,
E-08780 Palleja
Barcelona,
España

7. **Maria Estrella LOZOYA TORIBIO**
C/Brodadores. 6F,
E-08100 Mollet del Valles,
Barcelona,
España

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/006573 Fecha: 08 de agosto de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/021696 A1 Fecha: 19 de febrero de 2009

6 Título (54)

NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO AZABIFENILAMINOBENZOICO

7 Clasificación Internacional (51) C07D 213/074 A61P 19/00, A61P 17/00
A61K 31/44

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	ES EP	10 de agosto de 2007 13 de marzo de 2008	P200702261 08382011.8

9 **Comprobante de pago No.:** 10-7,767 **Fecha:** 01 de febrero de 2010
Comprobante de pago No.: 10-7,941 **Fecha:** 01 de febrero de 2010

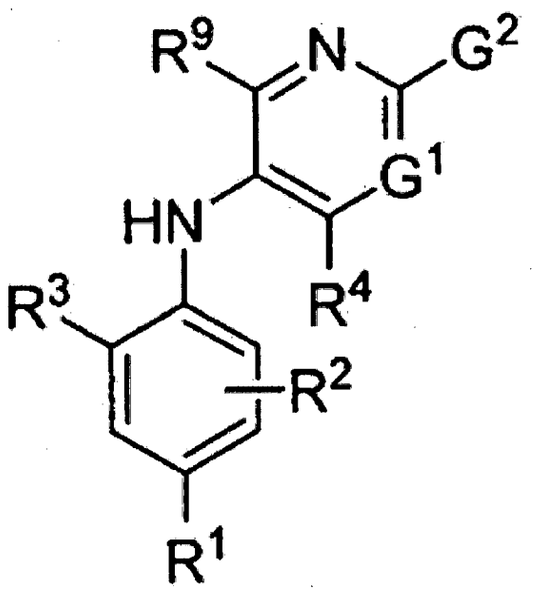
10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 21 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $546.000.oo
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



Formula (I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/021696 A1

   Descripción:

   Páginas 151 en el idioma original

   Páginas 132 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 31

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante de **LABORATORIOS ALMIRALL, S A** por **ALMIRALL, S.A.**

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

5

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 7

DE LA ESCRITURA NUMERO: 5602
FECHA: 26/Octubre/2009

ACTO O CONTRATO:
PODER GENERAL
OTORGANTES:
ALMIRALL, S.A.
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 5.602 -----
CINCO MIL SEISCIENTOS DOS - - - - - - - - -
FECHA: OCTUBRE VEINTISEIS /26/ - - - - -
DEL AÑO DOS MIL NUEVE (2009) -------
NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA
D.C.---

CLASE DE ACTO: PODER

RAZON SOCIAL : CAVELIER ABOGADOS

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí MARIA FERNANDA CASAS COLL ---------- Notaria Sexta (6a) ENCARGADA -- de éste Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -----------------------------------

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL NOTARIO : -----------------------------------

COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo: -----------------------------------

ESTIPULACIONES:

PRIMERA. Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----------------------------------

SEGUNDA: Que **ALMIRALL, S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. --------------------------

TERCERA. Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **ALMIRALL S.A.**, confiere poder a los abogados **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de ciudadanía

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

número 79.524.634 de Bogotá, **ROSA MARGARITA SANTACRUZ,** T.PA. No. 49.434, identificada con cédula de ciudadanía número 35.501.911 de Suba (Bogotá, D.E.), **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,** T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen y **GERMAN HUMBERTO MARIN RUALES,** T.P.A. No. 64.239, identificado con cédula de ciudadanía número 79.155.665 de Bogotá, mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: **a)** Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; **b)** Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO. Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la

01

8697083 1

7

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE OCTUBRE DE 2009 HORA 09:14:44

09AL21015010 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021334 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 3.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	1A. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984	NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985	NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987	NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987	NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988	NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991	NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991	NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991	NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991	NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991	NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991	NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991	NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992	NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992	NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992	NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992	NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993	NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993	NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993	NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993	NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995	NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995	NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995	NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997	NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
FERRERO WILLIAMSON EMILIO C.C. 000000000438019
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009913 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00013300 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

****
****
****
****
****
****
****
****
****

01

56470932

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE OCTUBRE DE 2009 HORA 09:14:44

09AL21015010 PAGINA: 3 de 3

* *

VALOR : $ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 3150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

NOTARIA SEXTA
BOGOTA D.C.

10

9.

Colombia

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARREPA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

NOTARIA DE D. SALVADOR CARRETERO CASADO 88 BARCELONA

Poder general otorgado en el exterior co autenticación notarial y Apostille para patentes modelos de utilidad y diseños industriales, marca de fábrica y de servicio, nombres comerciales enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales licencias.

REPRESENTACION Y PODER

17153
1290

La que suscribe, ALMIRALL, S.A.

sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España

domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, designa a GERMAN MARIN, tpa. 64239; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Firmado en la ciudad de Barcelona, el 21 de julio de 2009

Pio Orviz Pedro Berga
Apoderados

COMO NOTARIA (ENCARGADA) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. SE HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE FIELMENTE AL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 OCT 2009
MARIA STELLA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

Legalización Consular

NOTARIA 38 BOGOTA

LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: ----------

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." antes "LABORATORIOS ALMIRALL, S. A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. ----------

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1299.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 600. ----------

En Barcelona, a 27 JUL. 2009

0,10 € 0,05 €
27 JUL. 2009
D. SALVADOR C...
SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIÓN
0,15 €
NOTARIADO EUROPA
NIHIL PRIUS FIDE
CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL
NIHIL PRIUS
A241110833

0131729116

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
29 OCT 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OBRA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO BAJO EL NÚMERO 44149/2009 EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA.

11-

PAPEL EXCLUSIVO PARA DOCUMENTOS NOTARIALES

9J9847788

02/2009

A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**----------
   El presente documento público ----------
2. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO ----------
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de -- representación y poder, en representación de ALMIRALL, S.A., -- conforme Acta, número 1299/2009, de fecha 27 de julio de 2009.
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de ----------
   BARCELONA----------

CERTIFICADO

5. en BARCELONA---------- 6. el día 4 de agosto de 2009----------
7. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta ----
   Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.----------
8. bajo el número: -44149/2009----------
9. Sello/timbre: 10. Firma:

A051111324

AGO. 2009

SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIONES

FE PÚBLICA NOTARIAL

0146489576

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano

NOTARÍA DE BOGOTÁ

constitución y personería de la sociedad CAVELIER ABOGADOS, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el dia 21 de julio de 2009 - - - - - - - - - - - - - - -

- -

documento que está debidamente legalizado Apostille % - - - - - -

- - - - - Pais ESPAÑA. % % % % % %% % % %% % % % % % % % % % % % %%

Firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -Notario - - - - - - - - - - -

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. -----------------

HASTA AQUI LA MINUTA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA.

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 9500 del 31 de diciembre año 2008, $ 41.610.oo - - IVA. $ 10.298 - - - - - - -

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : AA- 41728145 - 41728144 - - - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

CC.No. 19.066.425 Btá

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**

12

MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA.

NOTARIA SEXTA
DE BOGOTA

ES FIEL Y SEPTIMA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERIO 5602 DE FECHA 26 DE OCTUBRE DE 2009.

COPIA QUE EXPIDO EN 07 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES , LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 08 DE FEBRERO DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA D, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para **NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO AZABIFENILAMINOBENZOERCO**

Solicitante : **ALMIRALL, S.A.**

Yo, OSCAR CORREA, obrando en mi calidad de apoderado principal del solicitante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted y sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona de la doctora LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, Abogada con Tarjeta Profesional N° 23.555, para la solicitud de patente del asunto de la referencia.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Directora,

OSCAR CORREA
T.P.A. No. 71.027
C.C. No.79.524.634 de Bogotá

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N. 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COLO 17153-841-006-8

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 10 FEB 2010

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron) Oscar Fernando Correa Barbosa
Luz Clemencia de Paez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC/ 79.524.634 - 1977.027
CC/ 35.456.344 - 19423 5 5

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Luz Clemencia Paez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 February 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/021696 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/74 (2006.01)	*A61P 19/00* (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)	*A61P 17/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	*A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	*C07D 413/10* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/006573

(22) International Filing Date: 8 August 2008 (08.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

P200702261	10 August 2007 (10.08.2007)	ES
08382011.2	13 March 2008 (13.03.2008)	EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.** [ES/ES]; Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CASTRO PALOMINO LARIA, Julio, Cesar** [DE/ES]; C/Enrique Granados, 29 4°, E-08330 Premia de Mar (Barcelona) (ES). **TERRICABRAS BELART, Emma** [ES/ES]; C/Francesc Cabanes 1-3, 2° 1a, E-08190 Sant Cugat Del Valles, Barcelona (ES). **ERRA SOLA, Montserrat** [ES/ES]; Piera Blanca, 46, Atico 1a, Esc. A, E-08903 L'Hospitalet de Llobregat, (Barcelona) (ES). **NAVARRO ROMERO, Eloisa** [ES/ES]; c/Comte d'Urgell 20, 1° 2a, E-08011 Barcelona (ES). **FONQUERNA POU, Silvia** [ES/ES]; Pg de l'Havana, 2-4, Esc D, Baixos 3, E-08030 Barcelona (ES). **CARDUS FIGUERAS, Aranzazu** [ES/ES]; C/del Rio, 21 4° 1a, E-08780 Palleja, Barcelona (ES). **LOZOYA TORIBIO, Maria, Estrella** [ES/ES]; C/Erodadores. 6F, E-08100 Mollet del Valles, Barcelona (ES).

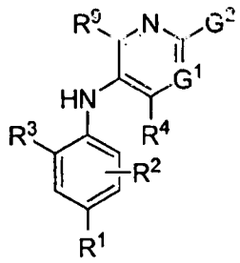
(74) Agent: **SRINIVASAN, Ravi, Chandran**; J.A. Kemp & Co, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(54) Title: AZABIPHENYLAMINOBENZOIC ACID DERIVATIVES AS DHODH INHIBITORS



Formula (I)

(57) Abstract: New azabiphenylaminobenzoic acid derivatives having the chemical structure of formula (I) are disclosed; as well as process for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy as inhibitors of the dehydroorotate dihydrogenase (DHODH).

WO 2009/021696 A1

AZABIPHENYLAMINOBENZOIC ACID DERIVATIVES AS DHODH INHIBITORS

The present invention relates to new inhibitors of the dihydroorotate dehydrogenase (DHODH). These compounds are useful in the treatment, prevention or suppression of diseases and disorders known to be susceptible to improvement by inhibition of dihydroorotate dehydrogenase, such as autoimmune diseases, immune and inflammatory diseases, destructive bone disorders, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, viral diseases, and infectious diseases.

The enzyme dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) is the enzyme that catalyzes the fourth step in the pyrimidine biosynthetic pathway namely the conversion of dihydroorotate to orotate concomitantly with a electron transfer to ubiquinone (cofactor Q) via a flavin mononucleotide intermediate (Loffler et al Mol Cell Biochem, 1997). In contrast to parasites (Plasmodium falciparum) (McRobert et al Mol Biochem Parasitol 2002) and bacteria (E.coli) which exclusively have this de novo pathway as the source of pyrimidines, mammal cells have an additional salvage pathway.

During homeostatic proliferation, the salvage pathway which is independent of DHODH seems sufficient for the cellular supply with pyrimidine bases. Only, cells with a high turnover and particularly T and B lymphocytes need the de novo pathway to proliferate. In these cells, DHODH inhibition stops the cell cycle progression suppressing DNA synthesis and consequently cell proliferation (Breedveld FC et al Ann Rheum Dis 2000).

Therefore, inhibitors of DHODH show beneficial immunosuppressant and antiproliferative effects in human diseases characterized by abnormal and uncontrollable cell proliferation causing chronic inflammation and tissue destruction.

In addition to abolish lymphocyte proliferation inhibitors of DHODH (i.e. teriflunomide, Maritimus (FK778) and brequinar) have an anti-inflammatory action by inhibition of cytokine production and nuclear factor (NF)-kB- signalling, monocyte migration and increased production of transforming growth factor beta-1 and induces a shift from T helper cell type 1 (Th1) to type 2 (Th2) subpopulation differentiation (Manna et al. J Immunol 2000)(Dimitrova et al J. Immunol 2002). Furthemore, the osteoclast differentiation mediated by RANKL decreased by DHODH inhibition (Urushibara et al. Arthrititis Rheum 2004).

In co-crystallisation experiments with two inhibitors of DHODH that reached clinical trials, Brequinar (Dexter D.L. et al.; Cancer Res. 1985) and Teriflunomide (A77-1726), were both found to bind in a common site, that is also believed to be the binding site of the cofactor ubiquinone (Liu et al; Struc. Fold. Des. 2000).

Leflunomide sold under the trade name Arava (EP 0 780 128, WO 97/34600), was the first DHODH inhibitor that reached the market place. Leflunomide is the prodrug of teriflunomide, which is the active metabolite inhibiting human DHODH with a moderate potency (Fox et al, J. Rheumatol. Suppl. 1998).

Leflunomide is a DMARD (disease modifying anti-rheumatic drug) from Aventis, which was approved by the FDA for the treatment of rheumatoid arthritis in 1998 and by the EMEA for the treatment of psoriatic arthritis in 2004. Currently Leflunomide is under active development for the treatment of systemic lupus erythematosus, Wegener's granulomatosis (Metzler et al; Rheumatology 2004; 43(3), 315-320) and HIV infection. Moreover, teriflunomide, its active metabolite is efficacious in multiple sclerosis and right now is in Phase III clinical trials (O'Connor et al Neurology 2006).

Other data are emerging in other closely related diseases such as ankylosing spondilitis (Haibel et al.; Ann. Rheum. Dis. 2005), polyarticular juvenile idiopathic arthritis (Silverman et al.; Arthritis Rheum. 2005) and Sarcoidosis (Baughman et al.; Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2004). Furthemore, leflunomide and FK778 have shown and excellent antiviral activity against cytomegalovirus. Leflunomide is currently indicated as second-line therapy for cytomegalovirus disease after organ transplantation (John et al Transplantation 2004). In addition Leflunomide reduces HIV replication by about 75% at concentration that can be obtained with conventional dosing (Schlapfer E et al. AIDS 2003).

In view of the physiological effects mediated by inhibition of dehydroorotate dehydrogenase, several DHODH inhibitors have been recently disclosed for the treatment or prevention of autoimmune diseases, immune and inflammatory diseases, destructive bone disorders, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, viral diseases, and infectious diseases. See for example WO 06/044741; WO 06/022442; WO 06/001961, WO 04/056747, WO 04/056746, WO 03/006425, WO 02/080897 and WO 99/45926.

Diseases or disorders in which DHODH inhibition plays a role include without limitation autoimmune diseases, immune and inflammatory diseases, destructive bone disorders, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, viral diseases, and infectious diseases.

Autoimmune diseases which may be prevented or treated include but are not limited to rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, psoriasis, ankylosing spondilytis, Wegener's granulomatosis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis and Crohn's disease, Reiter's syndrome, fibromyalgia and type-1 diabetes.

Immune and inflammatory diseases which may be prevented or treated include but are not limited to asthma, COPD, respiratory distress syndrome, acute or chronic pancreatitis, graft versus-host disease, chronic sarcoidosis, transplant rejection, contact dermatitis, atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, Behcet syndrome, inflammatory eye conditions such as conjunctivitis and uveitis.

Destructive bone disorders which may be prevented or treated include but are not limited to osteoporosis, osteoarthritis and multiple myeloma-related bone disorder.
Malignant neoplastic diseases that may be prevented or treated include but are not limited to prostate, ovarian and brain cancer.

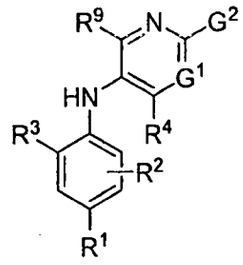
Agiogenesis-related disorders that may be prevented or treated include but are not limited to hemangiomas, ocular neovascularization, macular degeneration or diabetic retinopathy.
Viral diseases which may be prevented or treated include but are not limited to HIV infection, hepatitis and cytomegalovirus infection.

Infectious diseases which may be prevented or treated include but are not limited to sepsis, septic shock, endotoxic shock, Gram negative sepsis, toxic shock syndrome, Shigellosis and other protozoal infestations such as malaria.

It has now been found that certain azabiphenylaminobenzoic acid derivatives are novel potent inhibitors of DHODH and can therefore be used in the treatment or prevention of these diseases.

Further objectives of the present invention are to provide a method for preparing said compounds; pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said compounds; the use of the compounds in the manufacture of a medicament for the treatment of pathological conditions or diseases susceptible to improvement by inhibition of DHODH wherein the pathological condition or disease is selected from rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis and methods of treatment of pathological conditions or diseases susceptible to amelioration by inhibition of DHODH wherein the pathological condition or disease is selected from rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis comprising the administration of the compounds of the invention to a subject in need of treatment.

Thus, the present invention is directed to compounds of formula (I) for use in the treatment or prevention of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of dehydroortate dehydrogenase



wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, $-CF_3$ and $-OCF_3$,

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms and C_{1-4} alkyl group,

R^3 is selected from the group consisting of $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolyl, $-SO_2NHR^5$ and $-CONHSO_2R^5$ groups, wherein R^5 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and linear or branched C_{1-4} alkyl groups,

R^4 is selected from the group consisting of a hydrogen atom, and a C_{1-4} alkyl group,

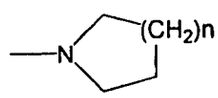
R^9 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and a phenyl group,

G^1 represents a group selected from N and CR^6 wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, monocyclic N-containing C_{5-7} heteroaryl, monocyclic N-containing C_{3-7} heterocyclyl groups and a C_{6-10} aryl group which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms and a C_{1-4} alkyl group,

G^2 represents a group selected from:

- a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a C_{3-4} cycloalkyl group, a C_{1-4} alkoxy group and $-NR^aR^b$, wherein
  R^a represents a C_{1-4} alkyl group and R^b is selected from a group consisting of C_{1-4} alkyl group and C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl group, or
  R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated 6 to 8 membered heterocyclic ring optionally containing one oxygen atom as an additional heteroatom.

- a monocyclic or bicyclic 5 to 10 membered heteroaromatic ring containing one or more nitrogen atoms which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-CONR^7R^8$, wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, linear or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula

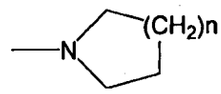


wherein n is an integer from 0 to 3,

and

- a phenyl group which is optionnally substituted by one or more substituyents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4}cycloalkyl, C_{3-4}

cycloalkoxy, cyano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups, wherein the oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups are optionally substituted by C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl group and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, linear or branched C_{1-4} alkyl group, a C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is an integer from 0 to 3

or, G^2 together with R^6 form a non-aromatic C_{5-10} carbocyclic group or a C_{6-10} aryl group,

and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

As used herein the term alkyl embraces optionally substituted, linear or branched hydrocarbon radicals having 1 to 4 carbon atoms. Preferred substiuents on the alkyl groups are halogen atoms and hydroxy groups.

Examples include methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl radicals.

As used herein the term alkoxy embraces optionally substituted, linear or branched oxygen containing radicals each having 1 to 4 carbon atoms. Preferred substiuents on the alkoxy groups are halogen atoms and hydroxy groups.

Examples include methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy and *tert*-butoxy radicals.

As used herein, the term cycloalkyl embraces optionally substituted saturated carbocyclic radicals and, unless otherwise specified, a cycloalkyl radical typically has from 3 to 7 carbon atoms, preferably from 3 to 4 carbon atoms.

Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. When a cycloalkyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or

different. Preferred substiuents on the cycloalkyl groups are halogen atoms and hydroxy groups.

As used herein, the term cycloalkoxy embraces saturated oxy-containing carbocyclic radicals and, unless otherwise specified, a cycloalkoxy radical typically has from 3 to 8 carbon atoms, preferably from 3 to 4 carbon atoms.

Examples include cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and cycloheptyloxy. When a cycloalkoxy radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Preferred substiuents on the cycloalkoxy groups are halogen atoms and hydroxy groups.

As used herein, the term aryl radical embraces typically optionally substituent C_6-C_{10} monocyclic or polycyclic aryl radical such as phenyl, naphthyl, anthranyl and phenanthryl. Phenyl is preferred.

A said optionally substituted aryl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups, alkoxycarbonyl groups in which the alkyl moiety has from 1 to 4 carbon atoms, hydroxycarbonyl groups, carbamoyl groups, nitro groups, cyano groups, C_1-C_4 alkyl groups, C_1-C_4 alkoxy groups and C_1-C_4 hydroxyalkyl groups. When an aryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Unless otherwise specified, the substituents on an aryl group are typically themselves unsubstituted.

As used herein, the terms heteroaryl and heteroaromatic ring are used interchangeably and typically embrace a 5- to 14- membered ring system, preferably a 5- to 10- membered ring system, comprising at least one heteroaromatic ring and containing at least one heteroatom selected from O, S and N. A heteroaryl radical may be a single ring (monocyclic) or two or more fused rings (polycyclic) wherein at least one ring contains a heteroatom.

As used herein, the term heterocyclyl radical embraces typically a non-aromatic, saturated or unsaturated C_3-C_{10} carbocyclic ring system, such as a 5, 6 or 7 membered radical, in which one or more, for example 1, 2, 3 or 4 of the carbon atoms preferably 1 or 2 of the

carbon atoms are replaced by a heteroatom selected from N, O and S. Saturated heterocyclyl radicals are preferred.

As used herein, the term halogen atom embraces chlorine, fluorine, bromine or iodine atoms typically a fluorine, chlorine or bromine atom. The term halo when used as a prefix has the same meaning.

As used herein, some of the atoms, radicals, moieties, chains or cycles present in the general structures of the invention are "optionally substituted". This means that these atoms, radicals, moieties, chains or cycles can be either unsubstituted or substituted in any posiition by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents, whereby the hydrogen atoms bound to the unsubstituted atoms, radicals, moieties, chains or cycles are replaced by chemically acceptable atoms, radicals, moieties, chains or cycles. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different.

As used herein, the term pharmaceutically acceptable salt embraces salts with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic, cyclohexylsulfamic (cyclamic) or *p*-toluenesulphonic acid. Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, arylalkyl amines and heterocyclic amines.

Other preferred salts according to the invention are quaternary ammonium compounds wherein an equivalent of an anion (X^-) is associated with the positive charge of the N atom. X^- may be an anion of various mineral acids such as, for example, chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, phosphate, or an anion of an organic acid such as, for example, acetate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, trifluoroacetate, methanesulphonate and *p*-toluenesulphonate. X^- is preferably an anion selected from chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, acetate, maleate, oxalate, succinate or trifluoroacetate. More preferably X^- is chloride, bromide, trifluoroacetate or methanesulphonate.

In the particular case where R^3 is a COOH group, it is advantageous to have salts derived from the corresponding carboxylic acid by replacement of the hydrogen atom of the carboxylic group with a cation derived from a pharmaceutically acceptable base as described above.

As used herein, an N-oxide is formed from the tertiary basic amines or iminespresent in the molecule, using a convenient oxidising agent.

Preferably, the pathological condition or disease is selected from rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis.

Typically, R^1 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl and $-CF_3$ groups.

Typically R^2 is selected from the group consiting of a hydrogen, halogen atom and a methyl group.

Typically, G^1 is selected from the group consisting of nitrogen atoms, CCl, CF, CH, $C(CH_3)$, C(cyclopropyl), C(phenyl) and $C(CF_3)$ groups.

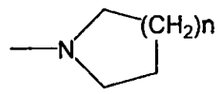
Typically G^2 represents a group selected from:

- a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{3-4} cycloalkyl group, a C_{1-2} alkoxy group and $-NR^aR^b$, wherein
  R^a represents a C_{1-2} alkyl group and R^b is selected from the group consisting of C_{1-2} alkyl groups and C_{1-2} alkoxy-C_{1-2} alkyl groups, or
  R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated 6 or 7 membered heterocyclic ring optionally containing one oxygen atom as an additional heteroatom,

- a monocyclic or bicyclic 5 to 10 membered heteroaromatic ring containing one or two nitrogen atoms which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and C_{1-4} alkyl groups,

and

- a phenyl group which is optionally substituted by one, two or three substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, hydroxyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4}cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, cyano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$ and oxadiazolyl groups, wherein the oxadiazolyl group is optionally substituted by a C_{1-4} alkyl or a C_{3-7} cycloalkyl group and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atoms, linear or branched C_{1-4} alkyl groups, C_{3-4} cycloalkyl groups or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is 1 or 2,

or, G^2 together with R^6 form a non-aromatic C_6 carbocyclic group or a phenyl group.

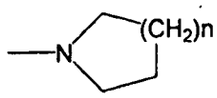
More typically G^2 represents a group selected from:

- a hydrogen atom, a fluorine atom, a cyclopropyl group, a methoxy group, -NMeEt, $-NEt_2$, $-N(Me)-(CH_2)_2-O-CH_3$, 6-morpholinyl, azepan-1-yl and piperidin-1-yl,

- a pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl or pyrazinyl ring optionally substituted with one or two substituents selected from Me and F

and

- a phenyl group which is optionally substituted by one, two or three substituents selected from fluorine, chlorine, methyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropyl, cyclopropyloxy, cyano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$ and oxadiazolyl groups, wherein the oxadiazolyl group is optionally substituted by a methyl group and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, methyl group, isopropyl group, cyclopropyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is 1,

or, G^2 together with R^6 forms non-aromatic C_6 carbocyclic group or a phenyl group.

In one embodiment of the present invention, R^1 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, $-CF_3$ and $-OCF_3$,

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms and C_{1-4} alkyl group,

R^3 is selected from the group consisting of $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolyl, $-SO_2NHR^5$ and $-CONHSO_2R^5$ groups, wherein R^5 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and lineal or branched C_{1-4} alkyl groups,

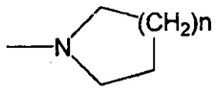
R^4 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and a C_{1-4} alkyl group

R^9 represents a hydrogen atom,

G^1 represents a group selected from N and CR^6 wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, monocyclic N-containing C_{5-7} heteroaryl, monocyclic N-containing C_{3-7} heterocyclyl groups and a C_{6-10} aryl group which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms and a C_{1-4} alkyl group,

G^2 represents a group selected from:

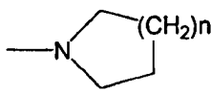
- a monocyclic or bicyclic 5 to 10 membered heteroaromatic ring containing a nitrogen atom which is optionnally substituted by one or more substituyents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-CONR^7R^8$, wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, lineal or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is an integer from 0 to 3,

and

- a phenyl group which is optionnally substituted by one or more substituyents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4}cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups, wherein the oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups are optionally substituted by C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl group and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, lineal or branched C_{1-4} alkyl group, a C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is an integer from 0 to 3

and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

Typically, R^1 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl and $-CF_3$, preferably methyl and cyclopropyl group, more preferably a cyclopropyl group.

Typically, R^2 is selected from a hydrogen or halogen atom, preferably a hydrogen atom.

Typically, R^3 is selected from $COOR^5$, $-CONHR^5$ and tetrazolyl group; preferably R^3 is a COOH group.

Typically, R^4 represents a hydrogen atom or a methyl group, preferably a hydrogen atom.

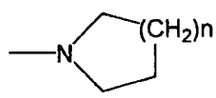
Typically, R^9 represents a hydrogen atom.

Typically, G^1 represents a group selected from N, CH, $C(CH_3)$, C(cyclopropyl), C(phenyl) or $C(CF_3)$ group.

Typically, G^2 is selected from the group consisting of a methoxy group, a cyclopropyl group and optionally substituted phenyl, pyridyl, quinolynyl, pyrimidinyl and pyrazinyl groups, more preferably, G^2 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, pyridyl, quinolynyl, pyrimidinyl and pyrazinyl groups, being most preferably an optionally substituted phenyl, 4-pyridyl, 5-quinolynyl and 2-pyrazinyl groups.

In yet another embodiment of the present invention, R^1 is selected from a methyl or cyclopropyl group, R^2 represents a hydrogen atom, R^3 is a COOH group, R^4 represents a hydrogen atom or a methyl group, G^1 is selected from N, CH, $C(CH_3)$, C(cyclopropyl), C(phenyl) and $C(CF_3)$ groups, and G^2 represents a group selected from the group consisting of an optionally substituted phenyl, 4-pyridyl, 5-quinolynyl y 2-pyrazinyl groups, more preferably R^9 represent a hydrogen group.

In yet another embodiment of the present invention, R^1 is selected from a methyl or cyclopropyl group, R^2 represents a hydrogen atom, R^3 is a COOH group, R^4 represents a hydrogen atom, G^1 is selected from nitrogen atoms and CH, $C(CH_3)$ and $C(CF_3)$ groups and G^2 represents a phenyl group optionally substituted with one or two substituents selected from chloro, fluoro, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy and $-CONR^7R^8$, wherein R^7 is hydrogen and R^8 is cyclopropyl or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is 1.

Particular individual compounds of the invention include:

5-cyclopropyl-2-(2-phenylpyrimidin-5-ylamino)benzoic acid
2-(6-Cyclopropyl-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid
5-(2-Carboxy-4-cyclopropylphenylamino)-3-methyl-2-phenylpyridine 1-oxide
5-Methyl-2-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid
5-cyclopropyl-2-(6-hydroxy-5-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid
5-cyclopropyl-2-(2-(2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid
5-Cyclopropyl-2-(6-methoxy-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid
2-(5-Fluoro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(Ethyl(methyl)amino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(3'-fluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid

2-(6-(Diethylamino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-((2-Methoxyethyl)(methyl)amino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(5-Chloro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(2-(2-cyclopropylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

5-methyl-2-(quinolin-3-ylamino)benzoic acid

5-methyl-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ylamino)benzoic acid

2-(5-Chloro-2-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(5,6-diphenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(2-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(5-methylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

2-(2-(3-Cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

5-Methyl-2-(6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Methyl-2-(5-methyl-6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

2-(6-(2-Cyclopropylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2-Cyanophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2-(3-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

5-Methyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(Azepan-1-yl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2,3'-bipyridin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(3'-chloro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Methyl-2-(3-methyl-2,2'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid

2-(5,6-Difluoropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-fluorobenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Bromo-2-(6-(3-ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Chloro-2-(6-(3-ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(5-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-6-methylbenzoic acid

5-Fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(5-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

2-(5-Cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(5-cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluoro-5-isopropoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(3-cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-(Dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-(dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoate

3-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 3-methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

3-Fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 3-fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino) benzoate

5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

2-(6-(3-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(3-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(2-fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate

2-(3'-Fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(3'-fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Chloro-2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Chloro-2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Chloro-2-(6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

5-Chloro-2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Fluoro-2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(3'-Fluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2-(2-Fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2,6-Difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2,6-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Methyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-(Cyclopropylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

2-(2-(2-trifluoromethylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-*o*-tolylpyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2-fluoro-5-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2-trifluoromethylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2-(2-fluoro-5-trifluoromethoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(6-(2-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(6-(3,5-difluoropyridin-4-yl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-cyclopropylcarbamoylphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2,5-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropyl-3-fluorobenzoic acid

2-(6-(2,3,6-trifluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(5-methyl-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid, and

2-(6-(4-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof

Of outstanding interest are:

5-cyclopropyl-2-(2-phenylpyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

5-(2-Carboxy-4-cyclopropylphenylamino)-3-methyl-2-phenylpyridine 1-oxide

5-Methyl-2-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(5-Fluoro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(3'-fluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid

2-(5-Chloro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(2-(2-cyclopropylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

2-(5-Chloro-2-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(5,6-diphenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(2-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

2-(2-(3-Cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

5-Methyl-2-(6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Methyl-2-(5-methyl-6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

2-(6-(2-Cyclopropylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2-Cyanophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2-(3-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

5-Methyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(Azepan-1-yl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2,3'-bipyridin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(3'-chloro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Methyl-2-(3-methyl-2,2'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

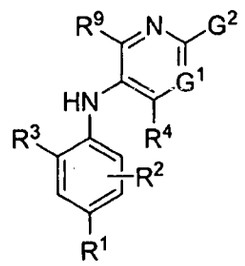
5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(2-Fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid
5-Cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid
5-Cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid
2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid
2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid
2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid
2-(6-(2,6-Difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid
5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid
2-(6-(3-(Cyclopropylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid,
5-Cyclopropyl-2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid.

and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof

The compounds of formula (I) are new, provided that when G2 is a hydrogen or chlorine atom, a methoxy or butoxy group, or together with R6 forms a phenyl group, then R1 is not a hydrogen atom or a chlorine atom.

Thus, the present invention also relates to compounds of formula (I)



wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, G^1 and G^2 are as defined above, with the proviso that when G^2 is a hydrogen or chlorine atom, a methoxy or butoxy group or together with R^6 forms a phenyl group, then R^1 is not a hydrogen atom or a chlorine atom.

Compounds of general formula (I) may be prepared following the synthetic scheme depicted in figure 1.

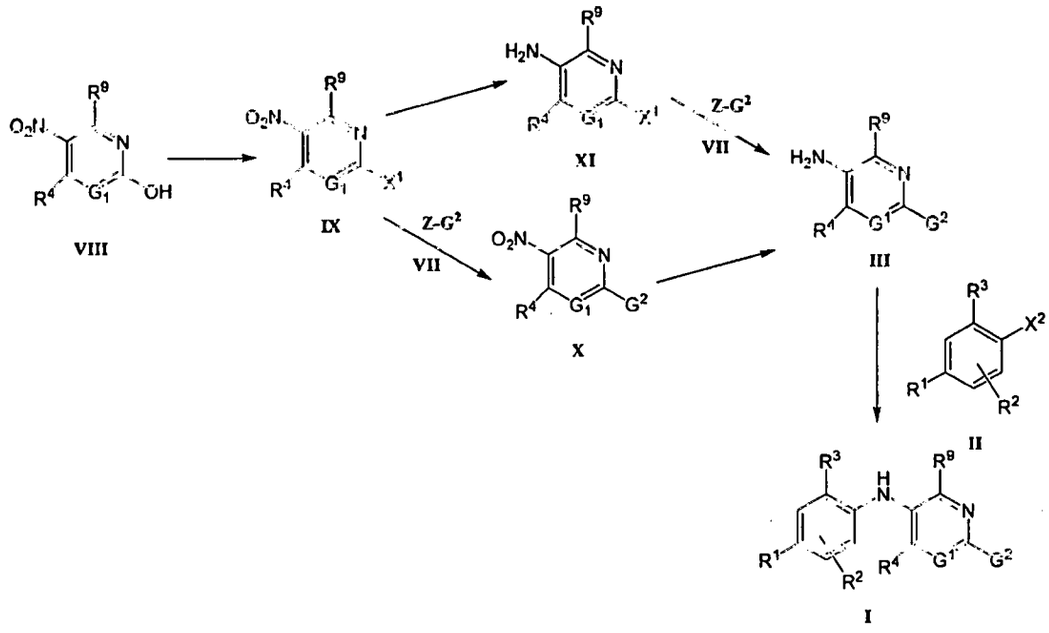


Figure 1

Compounds of general formula (I) may be prepared by reaction of intermediates (II) wherein R^1, R^2 and R^3 are as described above and X^2 is a chlorine or bromine atom, with intermediates (III) wherein R^4, R^9, G^1 and G^2 are as described above. The reaction may be carried out under inert atmosphere over a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$ or Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), using a phosphine ligand such as rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP) or Xanthphos, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane at a range of temperatures from 80ºC to 160ºC for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a temperature ranging from 100ºC to 160ºC for 0.5 to 15 hours.

Alternatively, the reaction may be mediated by a copper catalyst such as a mixture of a Cu and Cu_2O, using a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or Na_2CO_3 in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane at a range of temperatures from 80ºC to 160ºC for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a temperature ranging from 100ºC to 160ºC for 0.5 to 15 hours.

Intermediates of general formula (III) may be obtained from Intermediates (X) by reduction of the nitro group using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-

Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$, in a solvent such as EtOAc, MeOH, THF or EtOH, at room temperature for 1 to 24 hours.

Alternatively, intermediates of general formula (III) may also be obtained from the reaction of Intermediates (XI) wherein X^1 is a chlorine or bromine atom, with intermediates (VII) wherein Z is a boronic acid, a boronate, trialkylstannane or zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), using a phosphine ligand such as BINAP, tricyclohexylphosphine ($P(Cy)_3$) or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water, dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours. In the particular case that Z is a trialkylstannane derivative, CuI is added as a co-catalyst.

Intermediates of general formula (X) may be obtained by the reaction of Intermediates (IX) wherein X^1 is a chlorine or bromine atom, with Intermediates (VII) wherein Z is a boronic acid, a boronate, trialkylstannane or zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $PdCl_2$(dppf), using a phosphine ligand such as BINAP, $P(Cy)_3$ or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water, dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours. In the particular case that Z is a trialkylstannane derivative, CuI is added as a co-catalyst.

Intermediates of formula (XI) are commercially available or may be prepared from intermediates of formula (IX) by reduction of the nitro group using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$, in a solvent such as EtOAc, MeOH, THF or EtOH at room temperature for 1 to 24 hours.

Intermediates of formula (IX) are commercially available or may be obtained from Intermediates of formula (VIII). The reaction may be carried out in the presence of $POCl_3$

or $POBr_3$ with the assistance of PCl_5 or PBr_3 at a range of temperatures between 70°C to 140°C for 15 minutes to 24 hours.

In the particular case that R^6 is a group selected from C_{3-4} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-7} heterocyclyl or C_{5-7} heteroaryl, Intermediates of general formula (IIIb) may be obtained following the synthetic scheme depicted in figure 2.

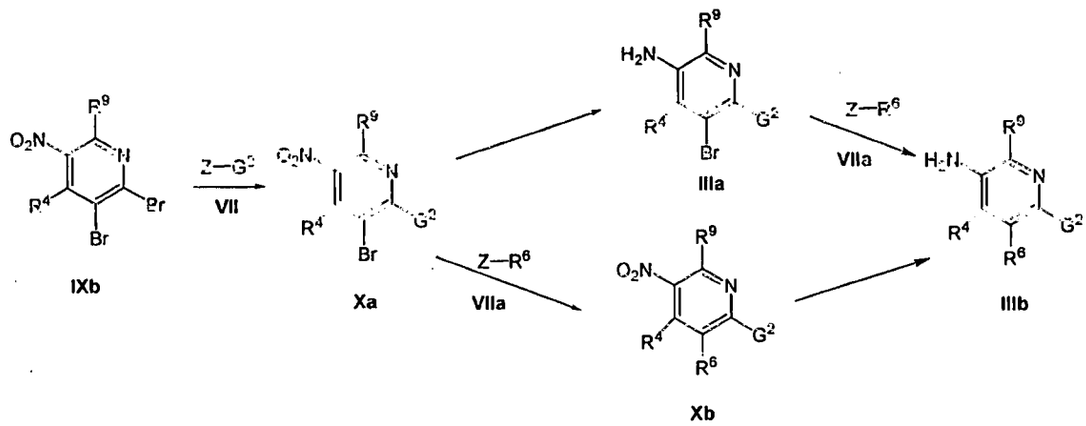


Figure 2

Intermediates (IIIb) wherein R^4, R^9 and G^2 are as described above, may be obtained by the reaction of Intermediates (IIIa) with Intermediates (VIIa) wherein Z is a boronic acid, a boronate ester, a trialkylstannane or zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $PdCl_2(dppf)DCM$, using a phosphine ligand such as BINAP, $P(Cy)_3$ or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water, dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours. In the particular case that Z is a trialkylstannane derivative, CuI is added as a co-catalyst.

Alternatively, Intermediates of general formula (IIIb) may be obtained from Intermediates of general formula (Xb) by reduction of the nitro group using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$, in a solvent such as EtOAc, MeOH, THF or EtOH at room temperature for 1 to 24 hours.

Intermediates of general formula (IIIa) wherein R^4 and G^2 are as described before may be obtained from Intermediates of general formula (Xa) by reduction of the nitro group using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$, in a solvent such as EtOAc, MeOH, THF or EtOH at room temperature for 1 to 24 hours.

Intermediates of general formula (Xb) may be obtained by the reaction of Intermediates of general formula (Xa) wherein R^4 and G^2 are as described above with Intermediates (VIIa) wherein Z is a boronic acid, a boronate ester, trialkylstannane or zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $PdCl_2$(dppf)DCM, using a phosphine ligand such as BINAP, $P(Cy)_3$ or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water, dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours. In the particular case that Z is a trialkylstannane, CuI is added as a co-catalyst.

Intermediates of general formula (Xa) may be obtained by the reaction of Intermediates (IXb) with intermediates (VII) wherein Z is a boronic acid, a boronate ester, trialkylstannane or zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $PdCl_2$(dppf)DCM, using a phosphine ligand such as BINAP, $P(Cy)_3$ or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours. In the particular case that Z is a trialkylstannane derivative, CuI is added as a co-catalyst.

Intermediates of general formula (IXb) are commercially available or may be prepared by an analogous process to that shown for intermediates of formula (IX) in figure 1.

In an alternative procedure, compounds of general formula (I) may be prepared following the synthetic scheme shown in figure 3.

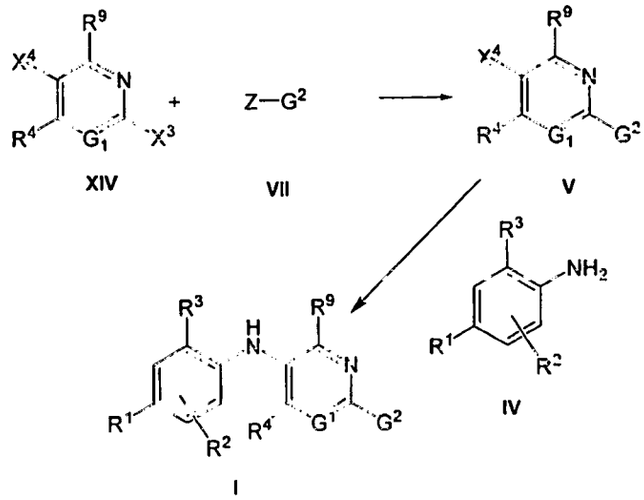


Figure 3

Compounds of general formula (I) may be prepared by reaction of intermediates (IV) wherein R^1, R^2 and R^3 are as described above with intermediates (V) wherein R^4, R^9, G^1 and G^2 are as described above and X^4 represents a bromine or iodine atom or a trialkylstannane derivative.

When X^4 is a bromine or iodine atom, the reaction may be mediated by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$ or $Pd_2(dba)_3$, using a phosphine ligand such as BINAP or Xanthphos, in the presense of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane at a range of temperatures from 80°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

When X^4 is a trialkylstannane derivative, a catalyst based on copper such as $Cu(OAc)_2$ is used in the presence of a base such as triethylamine, 1,2-lutidine, CsF or tetra-n-butylammonium fluoride (TBAF) in a solvent such as acetonitrile, toluene, dichloromethane or THF at a range of temperatures between 25°C and 90°C.

Intermediates of general formula (V) may be prepared by the reaction of Intermediates (XIV) wherein X^3 is a bromine or chlorine atom, with intermediates (VII) wherein Z is a boronic acid, a boronate, trialkylstannane or zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $PdCl_2(dppf)DCM$, using a phosphine ligand such as BINAP, $P(Cy)_3$ or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or

NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water, dioxane or THF at a range of temperatures from 40ºC to 160ºC for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100ºC to 160ºC for 0.5 to 15 hours. When Z is a trialkylstannane, CuI is added as a co-catalyst.

In another alternative procedure, compounds of general formula (I) may be prepared following the synthetic scheme shown in figure 4.

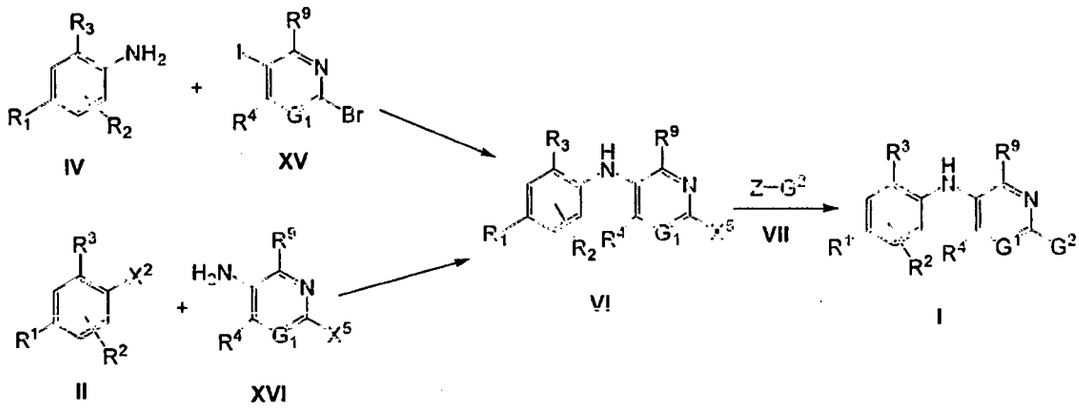


Figure 4

Compounds of general formula (I) may be prepared by reaction of intermediates (VI) wherein R^1, R^2, R^3, R^4 , R^9 and G^1 are as described above and X^5 is a chlorine or bromine atom, with intermediates (VII) wherein G^2 is as described above and Z is selected from a boronic acid, a boronate, a trialkylstannane and a zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $PdCl_2(dppf)DCM$, using a phosphine ligand such as BINAP, $P(Cy)_3$ or Xanthphos when needed, a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane or THF at a range of temperatures from 40ºC to 160ºC for 0.5 to 24 hours. Alternatively the reaction may be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100ºC to 160ºC for 0.5 to 15 hours. When Z is a trialkylstannane derivative, CuI is added as a co-catalyst.

Intermediates of general formula (VI) may be obtained by the reaction of Intermediates (II) wherein R^1, R^2, R^3 and X^2 are as described above with intermediates (XVI) wherein R^4, G^1 and X^5 are as described above. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$ or $Pd_2(dba)_3$, using a phosphine ligand such as BINAP or Xanthphos, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a

high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane at a range of temperatures from 80°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours. Alternatively, the reaction may be mediated by a copper catalyst such as Cu or Cu_2O, using a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or Na_2CO_3 in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane at a range of temperatures from 80°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

Intermediates of general formula (VI) may also be obtained from the reaction of Intermediates (IV) wherein R^1, R^2 and R^3 are as described above with intermediates (XV) wherein R^4, R^9 and G^1 are described above. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$ or $Pd_2(dba)_3$ using a phosphine ligand such as BINAP or Xanthphos, in the presense of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane at a range of temperatures from 80°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

In the particular case wherein G^2 represents a hydrogen atom or an alkoxy group, Intermediates of formulae (IIIc) and (IIId) may be prepared following the synthetic scheme depicted in figure 5

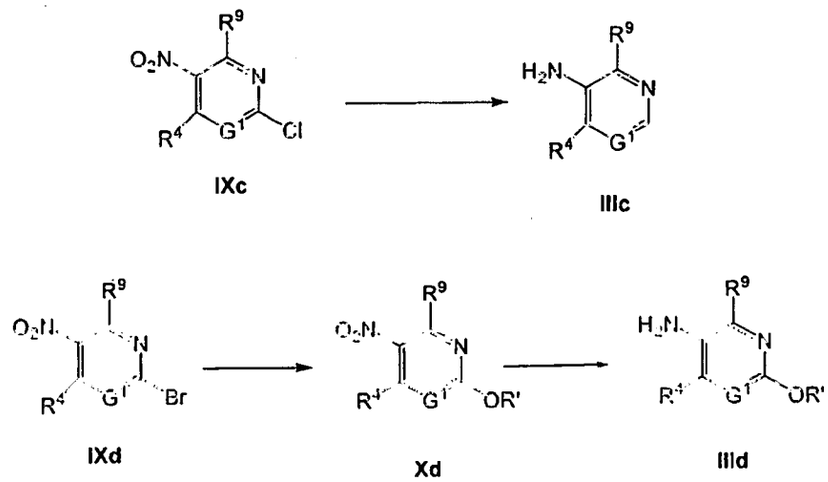


Figure 5

Intermediates of general formula (IIIc), may be obtained by reduction of intermediates of general formula (IXc) using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$ or $SnCl_2.H_2O$ or Fe-HCl in a solvent such as EtOAc, MeOH, THF or EtOH, at room temperature for 1 to 24 hours.

On the other hand, intermediates of general formula (IIId) wherein R' is a methyl group may be obtained by reduction of intermediates of general formula (Xd) using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$ or $SnCl_2.H_2O$ or Fe-HCl in a solvent such as EtOAc,

Intermediates of general formula (Xd) may be obtained from intermediate of formula (IXd) by heating in the presence of methanol at 100ºC.

Intermediates of general formula (IXc) and (IXd) are commercially available or may be prepared by an analogous process to that shown for intermediates of formula (IX) in Figure 1.

In the particular case that G_1 is CR^6, wherein R^6 is $-CF_3$, intermediates of general formula (IXa) may be prepared following the synthetic scheme shown in Figure 6.

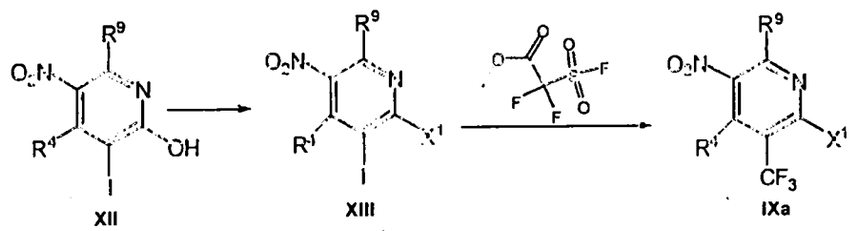


Figure 6

Intermediates of general formula (IXa) may be obtained from Intermediates of formula (XIII) in the presence of methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl) acetate in a solvent such as DMF or toluene at a range of temperatures from 40ºC to 130ºC for 1 to 48 hours.

Intermediates of formula (XIII) may be obtained from Intermediates of general formula (XII). The reaction may be carried out in the presence of $POCl_3$ or $POBr_3$ with the assistance of PCl_5 or PBr_5 at a range of temperatures between 70ºC to 140ºC for 15 minutes to 24 hours.

In general, intermediates of formula (II) and (IV) are commercially available. However in the particular case wherein R^1 is a cyclopropyl group, said intermediate may be obtained following the synthetic scheme shown in figure 7.

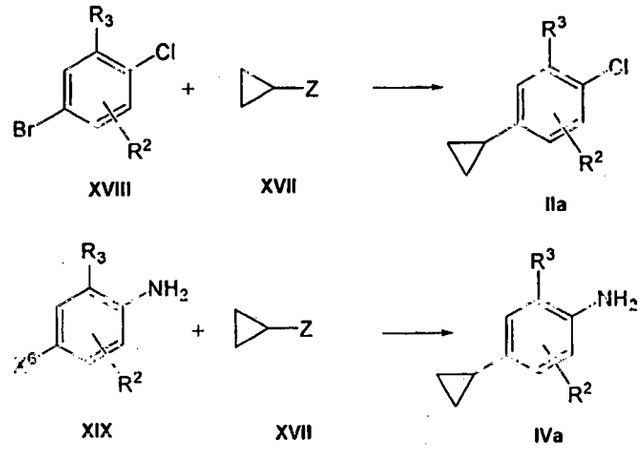


Figure 7

Intermediates of formula (IIa) and (IVa) may be prepared by the reaction of Intermediates (XVIII) and (XIX) respectively, wherein X^6 is a bromine or chlorine atom, with Intermediate (XVII) wherein Z is a a boronic acid or a boronate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $PdCl_2(dppf)DCM$, using a phosphine ligand such as BINAP, $P(Cy)_3$ or Xanthphos when needed, a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water, dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

In the particular case wherein G^2 represents a hydroxy group, Compounds of formula (Id) may be prepared following the scheme depicted in Figure 8

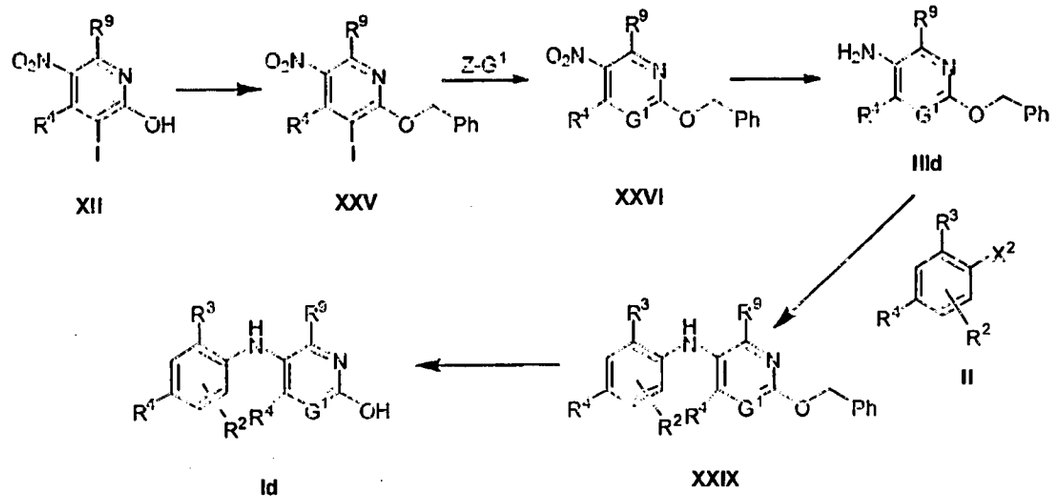


Figure 8

Compounds of general formula (Id) may be obtained from Intermediates of general formula (XXIX) by treatment with trifluoroacetic acid a a temperature between 25°C and 60°C for 30 minutes to 24 hours.

Intermediates of general formula (XXIX) may be obtained from the reaction of Intermediates of general formula (IIId) with Intermediates of general formula (II). The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), using a phosphine ligand such as BINAP, tricyclohexylphosphine ($P(Cy)_3$)or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

Intermediates of general formula (IIId) may be obtained by reduction of Intermediates of general formula (XXVI) using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$ or $SnCl_2.H_2O$ or Fe-HCl in a solvent such as EtOAc, MeOH, THF or EtOH, at room temperature for 1 to 24 hours.

Intermediates of general formula (XXVI) may be obtained from the reaction of Intermediates of general formula (XXV) with $Z\text{-}G^1$, wherein Z is a boronic acid, a boronate,

trialkylstannane or zincate derivative. The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), using a phosphine ligand such as BINAP, tricyclohexylphosphine ($P(Cy)_3$)or xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours. In the particular case that Z is a trialkylstannane derivative, CuI is added as a co-catalyst. In the particular case that Z is a zincate derivative, this is preformed in situ from the corresponding aryl derivative.

Intermediates of general formula (XXV) may be obtained from the reaction of Intermediates of general formula (XII) with benzyl bromide in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or Ag_2CO_3 in a solvent such as toluene, benzene or DMF at temperature between 60°C and 120°C for 5 to 24 hours.

In an alternative procedure, compounds of the present invention of formula (Ib) wherein R^3 is a carboxylic acid, may also be obtained following the synthetic scheme shown in figure 9.

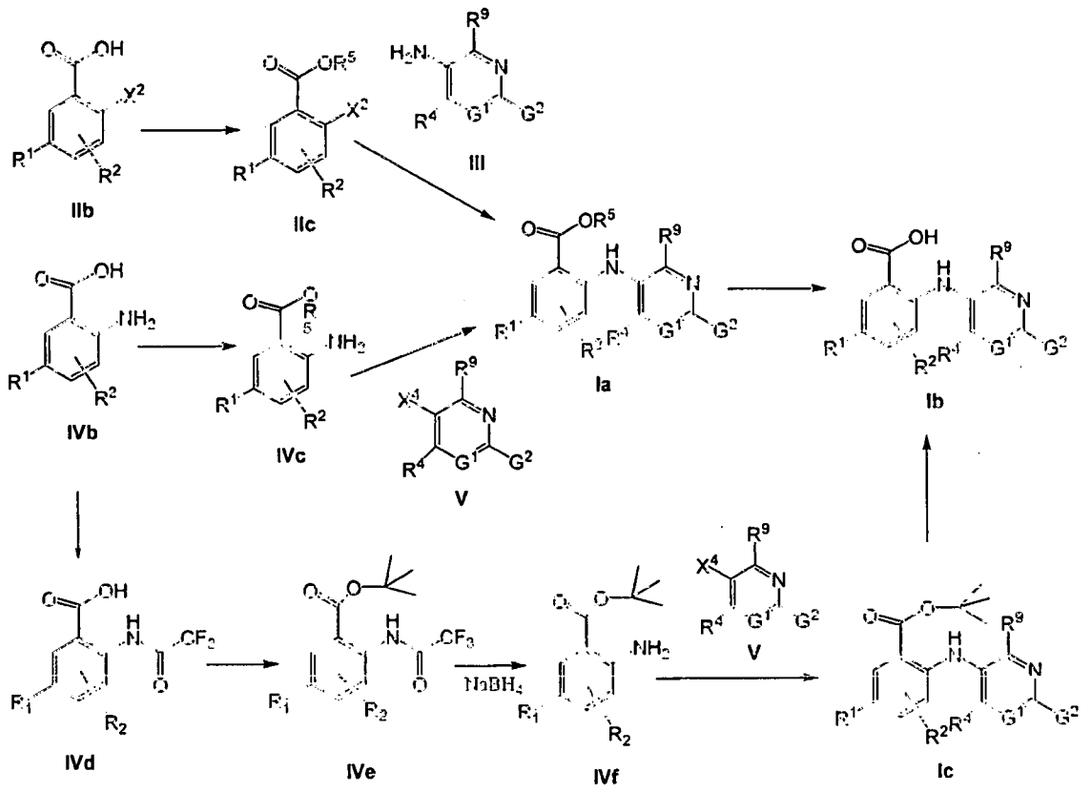


Figure 9

Compounds of general formula (Ib) may be prepared by hydrolysis of compounds of formula (Ia) or (Ic), wherein R^1, R^2, R^4, R^9, G^1 and G^2 are as described above and R^5 is a C_{1-4} alkyl group. When R^5 is a methyl or ethyl group, an aqueous solution of sodium or lithium hydroxide is used in a solvent such as ethanol or THF at a range of temperatures between 20°C and 70°C for 1 to 16 hours. When R^5 is a tert-butyl group, the hydrolysis of compound of formula (Ic) may be run under acidic conditions using trifluoroacetic acid or hydrogen chloride in a solvent such as dichloromethane, THF or dioxane at a range of temperatures between 20°C and 80°C for 30 minutes to 16 hours.

Compounds of general formula (Ia) may be obtained by the reaction of intermediate (IIc) wherein X^2 is a described above, with intermediate (III) following the same procedure depicted in figure 1 for obtaining compounds of formula (I) from intermediates (II) and (III).

Alternatively, compounds of general formula (Ia) may also be obtained by the reaction of intermediate (IVc) with intermediate (V) following the same procedure depicted in figure 3 for obtaining compounds of formula (I) from intermediates (IV) and (V).

Intermediates of formula (IIc) and (IVc) may be obtained from Intermediate (IIb) and (IVb), respectively in the presence of an acid such as HCl or H_2SO_4 in a solvent such as methanol, ethanol or dioxane at a range of temperatures from 25ºC to 110ºC for 1 to 48 hours.

Compounds of general formula (Ic) may be obtained by the reaction of intermediate (IVf) with intermediate (V), following the same procedure depicted in Figure 3 for obtaining compounds of formula (I) from intermediates (IV) and (V).

Intermediates of general formula (IVf) may be obtained from Intermediates (IVe) in the presence of $NaBH_4$ in a solvent such as methanol or ethanol at a range of temperatures between 0ºC and room temperature.

Intermediates of general formula (IVe) may be obtained from intermediate (IVd) in the presence of di-tert-butylcarbonate or 1,1-ditert-butoxy-N,N-dimethylmethanamine in a solvent such as ethanol, toluene, dichloromethane or DMF in a range of temperatures between 25ºC and 100ºC for 2 to 24 hours.

Intermediates of general formula (IVd) may be obtained from Intermediates of general formula (IVb) in the presence of trifluoroacetic acid or trifluoroacetic anhydride at a range of temperatures between 25ºC and 70ºC for 1 to 24 hours.

In the particular case that R^1 is $-CF_3$, Intermediates of general formula (IVc) may be obtained following the synthetic scheme shown in figure 10.

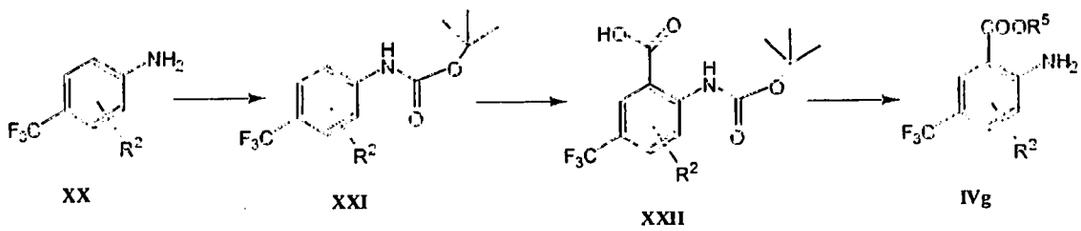


Figure 10

Intermediates of general formula (IVg) may be obtained from Intermediates of formula (XXII) in the presence of an inorganic acid such as HCl or H_2SO_4 in a alcoholic solvent

such as ethanol or methanol at a range od temperatures between 70°C to 120°C for 8 to 24 hours.

Intermediates of general formula (XXII) may be obtained from Intermediates of general formula (XXI). The reaction may be carried out in the presence of n-butyl lithium and trimethylethylenediamine and bubbling CO_2 for 0.5 to 3 hours, in a solvent such as ethyl ether or THF at a range of temperatures between -78°C to -40°.

Intermediates of general formula (XXI) may be obtained from Intermediates of general formula (XX). The reaction may be carried out in the presence of di-tert-butylcarbonate and aqueous solution of NaOH at room temperature for 6 to 48 hours.

In the particular case that R^3 is a tetrazolyl group, compounds of formula (Ie) may be obtained following the synthetic scheme shown in figure 11.

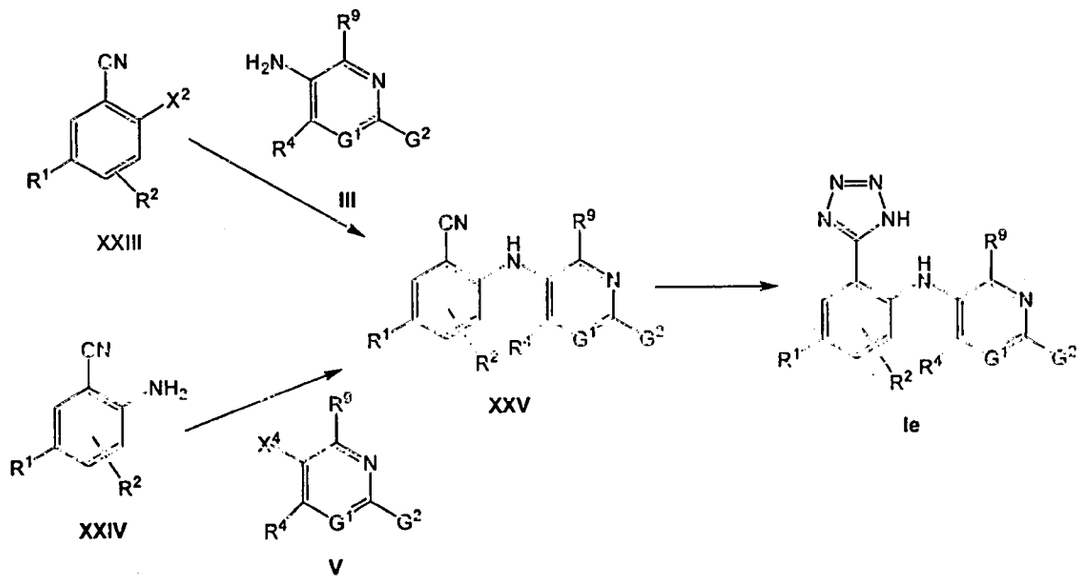
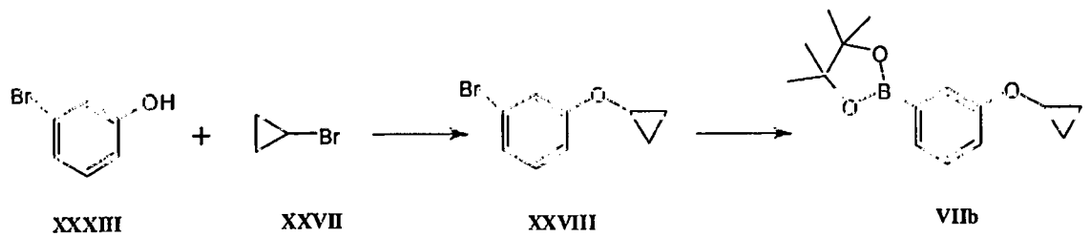


Figure 11

Compounds of general formula (Ie) may be obtained from Intermediates of general formula (XXV). The reaction may be carried out in the presence of N_3SnMe_3 or sodium azide with NH_4Cl or Bu_3SnCl in high boiling point solvent such as DMF or xylene at a range of temperatures between 100°C to 150°C for 20 to 120 hours.

Intermediates of general formula (XXXV) may be obtained from the reaction of Intermediates of general formula (XXIII), wherein R^1, R^2 and X^2 are as described above, with intermediates (III) following the procedure depicted in figure 1 for obtaining compounds of general formula (I) from intermediates (II) and (III). Alternatively Intermediates of general formula (XXXV) may be obtained from the reaction of Intermediates of general formula (XXIV), wherein R^1 and R^2 are as described above, with intermediates (V) following the procedure depicted in figure 3 for obtaining compounds of general formula (I) from Intermediates (V) and (IV).

Intermediates of general formula (VII) wherein Z and G^2 are as described above are commercially available. However in the particular case when G^2 is a cyclopropoxyphenyl group, said intermediate may be obtained following the synthetic scheme depicted in figure 12.



XXXIII XXVII XXVIII VIIb

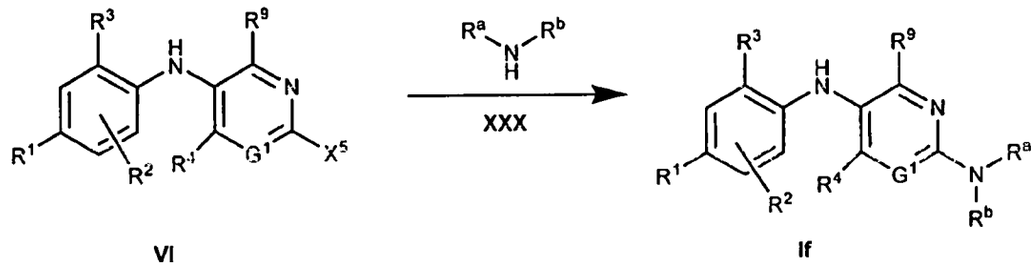
Figure 12

Intermediate (VIIb) may be obtained from 1-bromo-3-cyclopropoxybenzene (XXVIII) in the presence of 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane), $PdCl_2$dppf.DCM and a base such as KAcO in a high boiling point solvent such as DMF or DMSO at a range of temperatures between 130°C and 180°C for 45 minutes to 24 hours. Alternatively the reaction may be carried out in a microwave oven.

1-bromo-3-cyclopropoxybenzene (XXVIII) may be obtained from 3-bromophenol (XXXIII) and bromocyclopropane (XXVII) in the presence of a base such as Cs_2CO_3 or K_2CO_3 in a high boiling point solvent such as DMF or DMSO at a range of temperatures between 130°C and 180°C for 6 to 24 hours. Alternatively the reaction may be carried out in a microwave oven.

In the particular case that G^2 is a $-NR^aR^b$ group, compounds of formula (If) may be obtained following the synthetic scheme shown in figure 13 from the reaction of

intermediates of general formula (VI), wherein X^5 is a bromine atom and intermediates of general formula (XXX).

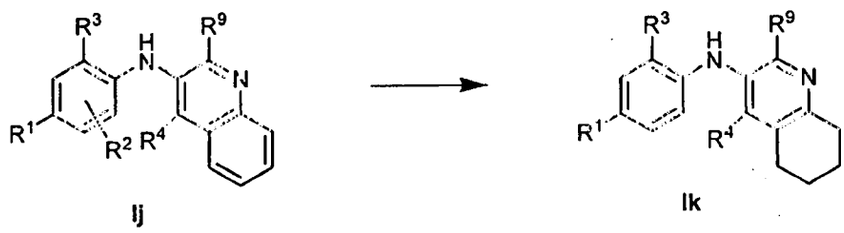


VI If

Figure 13

The reaction may be mediated under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), using 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

In the particular case that G^1-G^2 is a tetrahydroquinolinylamino group compounds of formula (Ik) may be prepared by reduction of compounds of general formula (I) wherein G^1-G^2 is a quinolinylamino group (Ij) using hydrogen and a catalyst such as Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ or Ni-Raney optionally in the presence of $ZnBr_2$ or $SnCl_2.H_2O$ or Fe-HCl in a solvent such as trifluoroacetic acid, acetic acid, EtOAc, MeOH, THF or EtOH, at room temperature for 1 to 24 hours as shown in figure 14.



Ij Ik

Figure 14

In the particular case of compounds of general formula (Ih) and (Ig), they may be obtained from Intermediates of general formula (XXIa) and (XXIb), respectively as shown in figure 15.

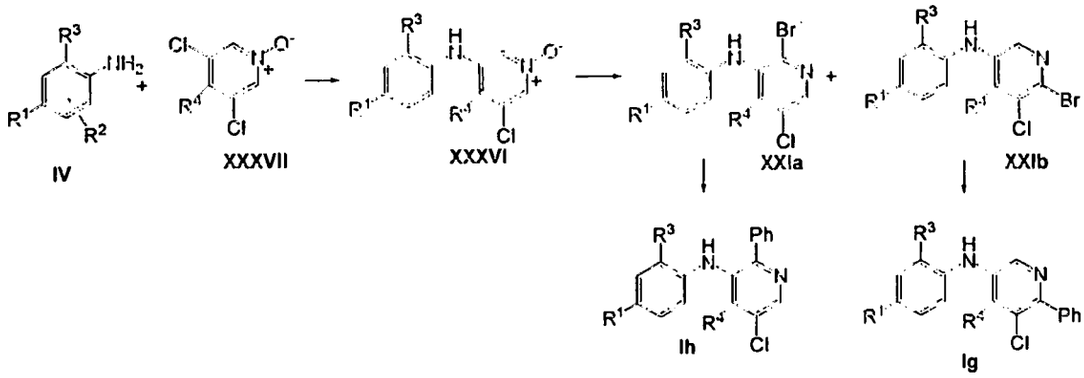


Figure 15

The reaction of compounds of formula (Ih) and (Ig) may be carried out by reaction of a phenyl boronic acid under inert atmosphere by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ or [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), using a phosphine ligand such as BINAP, tricyclohexylphosphine ($P(Cy)_3$)or Xanthphos when needed, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane or THF at a range of temperatures from 40°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

Intermediates of general formula (XXIa) and (XXIb) may be obtained from Intermediate of general formula (XXXVI) by treatment with $POBr_3$ in dichloromethane at reflux for 2 to 3 hours. Intermediates of general formula (XXIV) may be obtained from the reaction of Intermediates of general formula (IV) and Intermediates of general formula (XXXVII). The reaction may be mediated by a palladium catalyst such as $Pd(OAc)_2$ or $Pd_2(dba)_3$, using a phosphine ligand such as BINAP or xanthphos, in the presence of a base such as Cs_2CO_3, K_2CO_3 or NaO^tBu in a high boiling point solvent such as toluene, xylene, DMF, water or dioxane at a range of temperatures from 80°C to 160°C for 0.5 to 24 hours. The reaction may also be performed in a microwave oven at a range of temperatures from 100°C to 160°C for 0.5 to 15 hours.

Compounds of general formula (II), (IV), (VII), (VIIa), (VIII), (XII), (IXb), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (IIb), (IVb), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXXIII), and (XXXVII) are commercially available or may be obtained following conventional synthetic methods already known in the art.

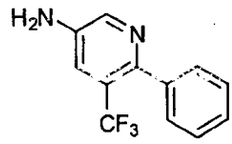
The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following Examples (1 to 118) including Preparation Examples (Intermediates 1 to 74) which do not limit the scope of the invention in any way.

^{1}H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Mercury 200 spectrometer. Low Resolution Mass Spectra (m/z) were recorded on a Micromass ZMD mass spectrometer using ESI ionization. The chromatographic separations were obtained using a Waters 2690 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 mM) column. The mobile phase was formic acid (0.4 mL), ammonia (0.1 mL), methanol (500 mL) and acetonitrile (500 mL) (B) and formic acid (0.46 mL), ammonia (0.115 mL) and water (1000 mL) (A): initially 0.5min with 0% of B, then from 0% to 95% of B in 6.5 min, and then 1 min. with 95% of B. The reequilibration time between two injections was 1 min. The flow rate was 0.4 mL/min. The injection volume was 5 microliter. Diode array chromatograms were collected at 210 nM.

PREPARATION EXAMPLES

Synthesis of Intermediates

Intermediate 1



6-Phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-amine

A. 2-Chloro-3-iodo-5-nitropyridine

A mixture of 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol (37.60 mmol, 10 g), $POCl_3$ (86.47 mmol, 7.94 ml) and PCl_5 (48.67 mmol, 10.2 g) was heated at 140°C for 45 minutes under argon atmosphere. The mixture was cooled at room temperature, poured slowly over iced-water and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with water, $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting hexane/DCM mixtures affording 7.32 g (yield 69%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.90 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

B. 2-Chloro-5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridine

In a schlenck tube, a mixture of 2-chloro-3-iodo-5-nitropyridine (17.58 mmol, 5.00 g), methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (8.79 mmol, 1.12 ml) and CuI (2.64 mmol, 0.5 g) in DMF (30 ml) was heated at 70°C for 3 hours under argon atmosphere. Methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (4.40 mmol, 0.6 ml) was added and the mixture was heated at 70°C for 16 hours. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between ethyl acetate and water. The crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/DCM mixtures affording 1.19 g (yield 30%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

C. 6-Chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-amine

A mixture of 2-chloro-5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridine (5.25 mmol, 1.19 g), $ZnBr_2$ (1.05 mmol, 0.200 g) and 5% Pt (C) (1.58 mmol, 0.31 g) in ethyl acetate (50 ml) was stirred for 20 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid was washed with warmed ethanol. The solvent was evaporated affording the expected product (0.95 g, yield 92%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 5.59 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

D. *N*-(5-bromo-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)acetamide

A mixture of 6-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-amine (2.95 mmol, 0.58 g) and 30% HBr in acetic acid (6 ml) in a sealed tube was heated at 100°C overnight. The crude mixture was poured into ice water, the pH was set to10 with 2N aqueous NaOH and extracted with $CHCl_3$.

The solvent was removed under reduced pressure to afford 0.680 g (82% of yield) of the expected product.

ESI/MS (m/e, %): 281.96 (100.0%), 283.96 (97.3%).

E. *N*-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)acetamide

In a schlenck tube, a mixture of *N*-(5-bromo-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)acetamide (2.40 mmol, 0.680 g), phenylboronic acid (3.22 mmol, 0.392 g), cessium carbonate (6.87 mmol, 2.238 g) and $PdCl_2$dppf.CH_2Cl_2 (0.24 mmol, 0.196 g) in dioxane / water 3:1 (20 ml) was heated at 110°C overnight, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the

crude mixture was purified over SiO_2 eluting with CH_2Cl_2/ MeOH mixtures affording 0.478 g (71% of yield) of the expected compound.

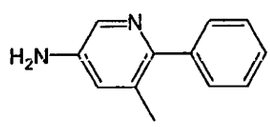
ESI/MS (m/e, %): 280 (100.0%).

F. 6-Phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-amine

To a solution of *N*-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)acetamide (1.68 mmol, 0.280 g) in ethanol (6 ml), 2N aqueous NaOH (5 ml) was added. The mixture was heated at 110°C for 3 hours. The solvent was removed, the pH was set at 8 and extracted with $CHCl_3$. The solvent was removed to afford 0.394 g (98% of yield) of the expected product.

ESI/MS (m/e, %): 238 (100.0%).

Intermediate 2



A. 3-Methyl-5-nitro-2-phenylpyridine

In a schlenck tube, a mixture of 2-bromo-3-methyl-5-nitropyridine (4.6 mmol, 1.0 g), phenylboronic acid (4.6 mmol, 0.560 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0.47 mmol, 0.4 g), Cs_2CO_3 (13.8 mmol, 4.5 g) in a dioxane/water 4:1 mixture (18 ml) was heated at 100°C for 14 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 3-methyl-5-nitro-2-phenylpyridine (0.95 g, yield 97%) as major product.

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

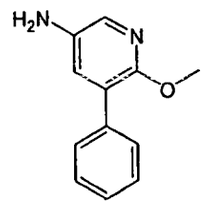
B. 5-Methyl-6-phenylpyridin-3-amine

A mixture of 3-methyl-5-nitro-2-phenylpyridine (4.43 mmol, 0.95 g) and Pd/C 10% (0.1 g) in ethanol (40 ml) was stirred for 16 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid thoughtfully washed with warm ethanol. The filtrate was evaporated and the crude was purified by chromatography over SiO_2 eluting with DCM/methanol mixtures and affording 0.65 g (yield 80%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.29 (s, 3H), 6.90 (m, 1H), 7.30- 7.50 (m, 5H), 8.04 (m, 1H).

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

Intermediate 3



6-Methoxy-5-phenylpyridin-3-amine

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

In a schlenck tube, a mixture of 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol (7.52 mmol, 2 g), phenylboronic acid (8.28 mmol, 1.01 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0.75 mmol, 0.6 g), Cs_2CO_3 (22.56 mmol, 7.4 g) in a dioxane/water 4:1 mixture (26 ml) was heated at 100°C for 4 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The organic phase was evaporated and the crude was suspended in methanol affording a solid that was filtered off and dried under vacuum overnight affording 1.2 g (74% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:: 7.31 - 7.54 (m, 3H), 7.61 - 7.76 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.44 (s, 1H).

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

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

A mixture of 5-nitro-3-phenylpyridin-2-ol (4.63 mmol, 1 g), $POBr_3$ (4.74 mmol, 0.45 ml) and PBr_3 (4.71 mmol, 1.4 g) was heated at 120°C for 3.5 hours. The crude mixture was poured into a mixture of ice and water and extracted with DCM. The organic phase was dried and evaporated affording 0.8 g (yield 62%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.38 - 7.61 (m, 5H), 8.39 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 9.19 (d, *J*=2.20 Hz, 1H).

C. 2-Methoxy-5-nitro-3-phenylpyridine

A mixture of 2-bromo-5-nitro-3-phenylpyridine (0.72 mmol, 0.2 g), 2-cyclopropyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.86 mmol, 0.16 ml), $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol, 0.05 g), K_2CO_3 (2 mmol, 0.28 g) in a toluene/methanol 4:1 mixture (10 ml) was heated at 100°C for 30 minutes in a microwave, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 2-methoxy-5-nitro-3-phenylpyridine (0.1 g, yield 55%) of an unexpected product.

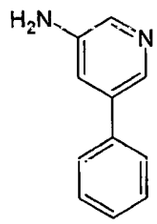
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4.11 (s, 3H) 7.41 - 7.54 (m, 3H) 7.54 - 7.64 (m, 2H) 8.41 (d, J=2.75 Hz, 1H) 9.07 (d, J=2.75 Hz, 1H).

D. 6-Methoxy-5-phenylpyridin-3-amine

A mixture of 2-methoxy-5-nitro-3-phenylpyridine (0.43 mmol, 0.1 g) and Pd/C 10% (0.14 mmol, 0.015 g) in ethanol (2 ml) was stirred for 16 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid thoughtfully washed with warm ethanol. The filtrate was evaporated affording 0.085 g (98% of yield) of the expected product.

ESI/MS (m/e, %): 201 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 4



A. 2-Chloro-3-iodo-5-nitropyridine

A mixture of 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol (37.6 mmol, 10 g), $POCl_3$ (86.47 mmol, 7.94 ml) and PCl_5 (48.87 mmol, 10.2 g) was heated at 140°C for 1h, under argon atmosphere. The crude mixture was poured into a mixture of ice and water and extracted with DCM. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/dichloromethane mixtures affording 2-chloro-3-iodo-5-nitropyridine (7.32 g, yield 69%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.91 (d, *J*=2.47 Hz, 1H) 9.19 (d, *J*=2.47 Hz, 1H).

B. 2-Chloro-5-nitro-3-phenylpyridine

In a schlenck tube, a mixture of 2-chloro-3-iodo-5-nitropyridine (1.76 mmol, 0.5 g), phenylboronic acid (1.94 mmol, 0.24 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0.18 mmol, 0.1 g), Cs_2CO_3 (5.28 mmol, 1.7 g) in a dioxane/water 4:1 mixture (6.5 ml) was heated at 120°C for 4 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/dichloromethane mixtures affording 2-chloro-5-nitro-3-phenylpyridine (0.23 g, yield 55%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.36 - 7.67 (m, 5H) 8.47 (d, *J*=2.75 Hz, 1H) 9.23 (d, *J*=2.75 Hz, 1H).

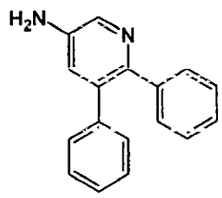
C. 5-Phenylpyridin-3-amine

A mixture of 2-chloro-5-nitro-3-phenylpyridine (0.43 mmol, 0.1 g), KOAc (0.43 mmol, 0.042 g) and Pd/C 10% (0.03 g) in ethanol (4 ml) was stirred for 24 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid thoughtfully washed with warm ethanol. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with dichloromethane/methanol mixtures affording 5-phenylpyridin-3-amine (0.05 g, yield 69%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 8.09 (d, 1H), 8.27 (d, 1H).

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

Intermediate 5



5,6-diphenylpyridin-3-amine

A. 3-Bromo-5-nitropyridin-2-ol

To a solution of 5-nitropyridin-2-ol (0.06 mol, 8.6 g) in 400 ml of water at 40°, 3.7 ml of Br_2 was added. The mixture was stirred at 40°C for 2.5h and then it was stirred at room temperature overnight. The solid formed was filtered off, washed with water and dried under vacuum overnight affording 12.5 g (93% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.57 (d, 1H) 8.74 (s, 2H).

B. 2,3-Dibromo-5-nitropyridine

Obtained (2.23 g, yield 87%) following the procedure described in Intermediate 2 (step B), starting with 3-bromo-5-nitropyridin-2-ol (9.13 mmol, 2 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.48 - 8.84 (m, 1 H) 8.94 - 9.31 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 267 [$(M-1)^-$, 100].

C. 5-Nitro-2,3-diphenylpyridine

Obtained as a minor product (0.2 g) following the procedure described in Intermediate 2 (step A), starting with 2,3-dibromo-5-nitropyridine (3.55 mmol, 1 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.03 - 7.65 (m, 10H), 8.52 (d, *J*=2.47 Hz, 1H), 9.49 (d, *J*=2.47 Hz, 1H).

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

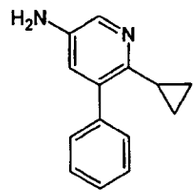
D. 5,6-Diphenylpyridin-3-amine

A mixture of 5-nitro-2,3-diphenylpyridine (0.74 mmol, 0.21 g) and Pd/C 10% (0.02 g) in methanol (5 ml) was stirred for 16 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid thoughtfully washed with methanol. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 0.14 g (74% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.79 (s, 2H), 7.04 (d, *J*=2.75 Hz, 1H), 7.11 - 7.36 (m, 10H), 8.20 (d, *J*=2.75 Hz, 1H).

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

Intermediate 6



6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-amine

A. 2-Cyclopropyl-5-nitro-3-phenylpyridine

In a schlenck tube, a mixture of 2-chloro-5-nitro-3-phenylpyridine (described in Intermediate 3 (step B)) (1.43 mmol, 0.4 g), 2-cyclopropyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.59 mmol, 0.29 ml), $PdCl_2$dppf.DCM (0.14 mmol, 0.12 g), Cs_2CO_3 (4.3 mmol, 1.4 g) in a dioxane/water 4:1 mixture (6.5 ml) was heated at 100°C for 16 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 2-cyclopropyl-5-nitro-3-phenylpyridine (0.06 g, 17% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.45 - 0.55 (m, 2H), 0.56 - 0.70 (m, 2H), 2.10 - 2.30 (m, 1H), 7.42 - 7.57 (m, 5H), 8.23 - 8.30 (m, 1H), 9.21 - 9.29 (m, 1H).

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

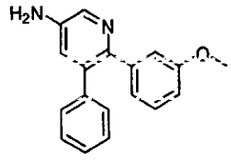
B. 6-Cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-amine

A mixture of 2-cyclopropyl-5-nitro-3-phenylpyridine (0.25 mmol, 0.06 g) and $SnCl_2.H_2O$ (0.89 mmol, 0.2 g) in ethanol (2 ml) was heated at 80°C for 1 hour. The solvent was evaporated and the crude residue was dissolved in water. The solution neutralised with 6N NaOH aqueous solution and extracted with dichloromethane. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with dichloromethane/methanol mixtures affording 6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-amine (0.03 g, 57% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.61 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 1.10 (m, 2H), 1.78 - 2.12 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 6.87 (d, *J*=2.75 Hz, 1H), 7.31 - 7.57 (m, 5H), 7.78 - 8.15 (m, *J*=2.75 Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 211 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 7 (process 1)



6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-amine

A. 3-bromo-2-(3-methoxyphenyl)-5-nitropyridine

Obtained (1.15 g, 39% of yield) following the procedure described in Intermediate 2 (step A) starting with 2,3-dibromo-5-nitropyridine (described as Intermediate 5 (step B) (9.33 mmol, 2.630 g) and 3-methoxyphenylboronic acid (9.33 mmol, 1.42 g).

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

B. 2-(3-Methoxyphenyl)-5-nitro-3-phenylpyridine

Obtained (0.257 g, 87% of yield) following the procedure described in Intermediate 2 (step A) starting with 3-bromo-2-(3-methoxyphenyl)-5-nitropyridine (0.97 mmol, 0.300 g) and phenylboronic acid (1.07 mmol, 0.130 g).

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

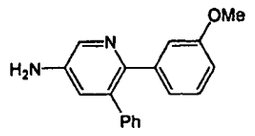
C. 6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-amine

Obtained (0.160 g, 69% of yield) following the procedure described in Intermediate 5 (step D) starting with 2-(3-methoxyphenyl)-5-nitro-3-phenylpyridine (0.84 mmol, 0.257 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.60 (s, 3H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 8.18-8.20 (m, 1H).

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

Intermediate 7 (process 2)



6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-amine

A. 2,3-dibromo-5-nitropyridine

A mixture of 3-bromo-5-nitropyridin-2-ol, $POBr_3$ and PBr_3 was heated at 120°C for 3.5h. The crude mixture was poured into a mixture of ice and water and extracted with DCM. The crude mixture was purified by flash chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 2.63 g (yield 73%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

B. 3-Bromo-2-(3-methoxyphenyl)-5-nitropyridine

Obtained (1.15 g, yield 40%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,3-dibromo-5-nitropyridine (9.33 mmol, 2.63 g), 3-methoxyphenylboronic acid (9.33 mmol, 1.42 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 3.80 (s, 3H), 7.09-7.12 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.42-7.47 (t, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

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

C. 2-(3-Methoxyphenyl)-5-nitro-3-phenylpyridine

Obtained (0.258 g, yield 87%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 3-bromo-2-(3-methoxyphenyl)-5-nitropyridine (0.97 mmol, 0.300 g), phenylboronic acid (1.07 mmol, 0.130 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.64 (s, 3H), 6.89-6.99 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 4H), 8.50 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

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

D. 6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-amine

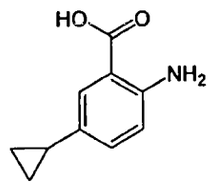
A mixture of 2-(3-methoxyphenyl)-5-nitro-3-phenylpyridine (0.84 mmol, 0.257 g) and Pd/C 10% (0.08 mmol, 0.009 g) in ethanol (5 ml) was stirred for 16 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid thoughtfully washed with warm ethanol. The filtrate was evaporated and the crude was purified by chromatography over

SiO_2 eluting with DCM/methanol mixtures and affording 0.160 g (yield 69%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.60 (s, 3H), 3.91 (bs, 2H), 6.73-6.80 (m, 1H), 6.81-6.83 (t, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07-7.12 (t, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 4H), 8.18 (s, 1H).

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

Intermediate 8



2-Amino-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Methyl 2-amino-5-cyclopropylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of methyl 2-amino-5-bromobenzoate (43.47 mmol, 10 g), cyclopropylboronic acid (112.92 mmol, 9.700 g), K_3PO_4 (144.16 mmol, 30.6 g), $Pd(AcO)_2$ (3.47 mmol, 0.780 g), $P(Cy)_3$ (7.85 mmol, 2.2 g) in toluene (170 ml) and water (10 ml) was heated for 2 hours at 100°C, under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through celite and the organic phase was separated and evaporated affording 7.34 g (yield 77%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.48 - 0.66 (m, 2H) 0.75 - 0.95 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.59 (d, *J*=8.50 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=8.50, 2.15 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H).

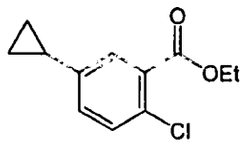
ESI/MS (m/e, %): 192 [$(M+1)^+$, 87].

B. 2-Amino-5-cyclopropylbenzoic acid

To a solution of Intermediate 36 (24.58 mmol, 4.70 g) in a MeOH/THF 8:1 mixture (225 ml) a solution (150 mmol, 75 ml) of 2N aqueous NaOH was added and the mixture was heated at 60°C for 15 hours. The organic solvent was evaporated, the aqueous phase was acidified to pH 5 and extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated affording 3.93 g (yield 63%) of the expected product.

ESI/MS (m/e, %): 178 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 9



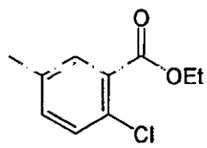
Ethyl 2-chloro-5-cyclopropylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of ethyl 5-bromo-2-chlorobenzoate (7.60 mmol, 2 g), 2-cyclopropyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (7.59 mmol, 1.3 g), Cs_2CO_3 (18.97 mmol, 6.18 g), $PdCl_2dppf.CH_2Cl_2$ (0.76 mmol, 0.620 g) in dioxane (70 ml) and water (15 ml) was heated for 2 hours at 110°C, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the mixture was extracted between ethyl acetate and water. The crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting hexane/ethyl acetate mixtures and affording 1.5 g (yield 92%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.67-0.71 (t, 3H), 0.97-1.01 (m, 2H), 1.38-1.43 (t, 3H), 1.85-1.91 (m, 1H), 4.36-4.43 (q, 2H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.49 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 225 [(M+1)+, 100].

Intermediate 10



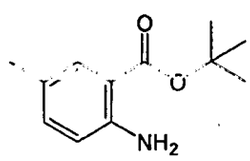
Ethyl 2-chloro-5-methylbenzoate

To a solution of 2-chloro-5-methylbenzoic acid (7.62 mmol, 1.30 g) in ethanol (16 ml), H_2SO_4 (35 mmol, 1.82 ml) was added and the mixture was refluxed for 20 hours. The solvent was evaporated and the crude residue was dissolved in water. The solution neutralised with 6N NaOH aqueous solution and extracted with $CHCl_3$. The organic phase was evaporated affording 1.46 g (yield 96%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.61 (s, 1H).

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

Intermediate 11



***tert*-Butyl 2-amino-5-methylbenzoate**

A. 5-Methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoic acid

In three bottle neck round flask, over trifluoroacetic anhydride (283.0 mmol, 40 ml), 2-amino-5-methylbenzoic acid (39.69 mmol, 6 g) was added in portions at a temperature between 20°C and 30°C. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and water was slowly added at a temperature below 30°C cooling the flask externally with ice. The solid formed was filtered off and dried under vacuum overnight affording 9.51 g (yield 91%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.41 (s, 2H), 7.50-7.53 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.57-8.60 (d, 1H), 11.89 (bs, 1H).

B. *tert*-Butyl 5-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoate

To a solution of 5-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoic acid (20.23 mmol, 5.0 g) in toluene (40 ml), 1,1-di-tert-butoxy-N,N-dimethylmethanamine (80.92 mmol, 19.40 ml) was added drop wise. The mixture was stirred at 80°C for 6 hours and the solvent was evaporated. The crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting with DCM/MeOH mixtures affording 6.01 g (yield 98%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.63 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 7.38-7.41 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.51-8.54 (d, 1H), 12.36 (bs, 1H).

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

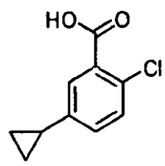
C. *tert*-Butyl 2-amino-5-methylbenzoate

To a suspension of tert-butyl 5-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoate (19.78 mmol, 6.0 g) in ethanol (19 ml) was cooled with a water-iced bath. $NaBH_4$ (39.57 mmol, 1.50 g) was added in portions and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Water (40 ml) was added slowly and evaporated. The solid was dissolved with $CHCl_3$ and washed with water and brine. The organic phase was evaporated affording 3.73 g (yield 91%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.59 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 5.52 (bs, 2H), 6.56-6.59 (d, 1H), 7.05-7.08 (d, 1H), 7.60 (s, 1H).

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

Intermediate 12

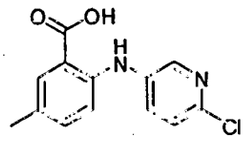


2-Chloro-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (9.6 g, 91% of yield) following the procedure described in Intermediate 8 (step B) starting with Intermediate 9 (50 mmol, 16.4 g).

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

Intermediate 13



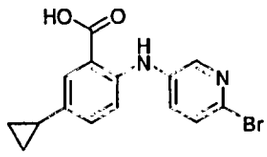
2-(6-Chloropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A mixture of 6-chloropyridin-3-amine (11.67 mmol, 1.5 g) and 2-bromo-5-methylbenzoic acid (23.34 mmol, 5.02 g), Cu (1.17 mmol, 0.1 g), Cu_2O (0.58 mmol, 0.1 g) and K_2CO_3 (23.34 mmol, 3.2 g) in 1,2-dimethoxyethane (15 ml) was heated at 130°C for 16 hours, under argon atmosphere. Water was added and the mixture was filtered through celite. HCl 2N aqueous solution was added until pH 6 and the solid formed was filtered off. The crude was purified by chromatography eluting with DCM/MeOH mixtures affording 1.40 g (yield 46%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.24 (s, 3H), 7.16-7.19 (d, 1H), 7.25-7.27 (d, 1H), 7.38-7.41 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H).

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

Intermediate 14

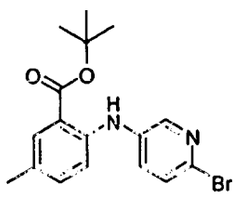


2-(6-Bromopyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (0.680 g, 6% of yield) following the procedure described in Intermediate 13 starting with 6-bromopyridin-3-amine (28.90 mmol, 5 g) and Intermediate 12 (34.68 mmol, 6.82 g).

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

Intermediate 15



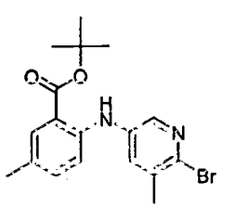
***tert*-Butyl 2-(6-bromopyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate**

In a schlenck tube, a mixture of *tert*-butyl 2-amino-5-methylbenzoate (2.89 mmol, 0.600 g), 2-bromo-5-iodopyridine (2.89 mmol, 0.822 g), BINAP (0.29 mmol, 0.096 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.14 mmol, 0.132 g) and NaO^tBu (5.79 mmol, 0.556 g) in toluene (15 ml) was heated at 120°C for 3 hours. Water and ethyl acetate were added to the reaction crude. The aqueous phase was extracted again with more ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by chromatography (Biotage 40S, SiO_2, Hexane: Ethyl acetate from 0% to 10%) affording 0.422 g (yield 40%) of the expected product.

^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.61 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 16



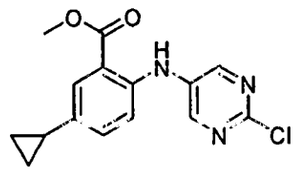
***tert*-Butyl 2-(6-bromo-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate**

Obtained following the procedure described in Intermediate 15 starting with Intermediate 11 (3.30 mmol, 0.683 g) and 2-bromo-5-iodo-3-methylpyridine (3.30 mmol, 0.982 g). After purification 0.552 g (yield 44%) of the expected product were obtained.

^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=2.73 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H).

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

Intermediate 17

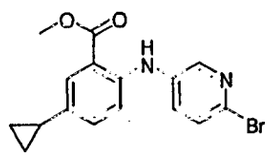


Methyl 2-(2-chloropyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of methyl 2-amino-5-cyclopropylbenzoate (described in Intermediate 8 (step A) (26.15 mmol, 5 g), 5-bromo-2-chloropyrimidine (26.93 mmol, 5.21 g), Xantphos (1.07 mmol, 0.6 g), $Pd_2(dba)_3$ (1.07 mmol, 0.6 g) and Cs_2CO_3 (36.65 mmol, 11.9 g) in dioxane (210 ml) was heated at 100°C overnight. Water and ethyl acetate were added to the reaction crude. The aqueous phase was extracted again with more ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by reverse chromatography (Water: MeOH/AcN 1:1 from 0% to 100%) affording 6 g (60% of yield) of the expected product.

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

Intermediate 18

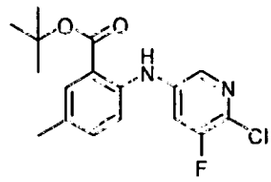


Methyl 2-(6-bromopyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

Obtained (0.155 g, 43% of yield) following the procedure described in Intermediate 15 starting with methyl 2-amino-5-cyclopropylbenzoate (described in Intermediate 8 (step A)) (1.05 mmol, 0.200 g), 2-bromo-5-iodopyridine (1.05 mmol, 0.297 g) and Cs_2CO_3 (2.09 mmol, 0.682 g) instead of NaO^tBu.

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

Intermediate 19

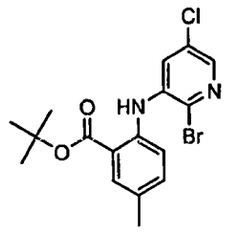


***tert*-Butyl 2-(6-chloro-5-fluoropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate**

Obtained (0.721 g, 51% of yield) following the procedure described in Intermediate 18 starting with Intermediate 11 (2.77 mmol, 0.573 g) and 5-bromo-2-chloro-3-fluoropyridine (2.77 mmol, 0.582 g).

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

Intermediate 20



***tert*-Butyl 2-(2-bromo-5-chloropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate**

A. *tert*-Butyl 2-(2-oxide-5-chloropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

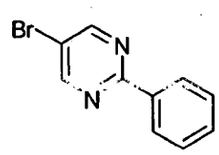
Obtained (1.36 g, 44% of yield) following the procedure described in Intermediate 17 starting with Intermediate 11 (6.54 mmol, 1.77 g) and 3,5-dichloropyridine 1-oxide (10.25 mmol, 1.68 g).

ESI/MS (m/e, %): 336 [$(M+1)^+$, 100]

B. *tert*-Butyl 2-(2-bromo-5-chloropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

To a solution of *tert*-Butyl 2-(2-oxide-5-chloropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (1.79 mmol, 0.6 g) in DCM (50 ml), $POBr_3$ (4.53 mmol, 1.300 g) was added in portions. The mixture was refluxed for 2.5 hours. The crude mixture was poured into a mixture of water, ice and $NaHCO_3$-K_2CO_3. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the overall organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed. The crude mixture was purified by flash chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 0.070 g (10% of yield) of *tert*-butyl 2-(2-bromo-5-chloropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (20A) and 0.060 g (9% of yield) of *tert*-butyl 2-(6-bromo-5-chloropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (20B).

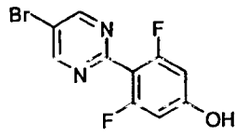
Intermediate 21



A mixture of 5-bromo-2-iodopyrimidine (1.76 mmol, 0.500 g), phenylboronic acid (1.93 mmol, 0.235 g), 2M aqueous solution of K_2CO_3 (4.40 mmol, 2.2 ml), $Pd(PPh_3)_4$ (0.18 mmol, 0.203 g) in dioxane (10 ml) was heated at 110°C overnight in a microwave oven. The solvent was evaporated and the solid residue was extracted between water and ethyl acetate. The organic phase was evaporated and the crude residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 0.329 g (yield 65%) of the expected product.

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

Intermediate 22



4-(5-Bromopyrimidin-2-yl)-3,5-difluorophenol

A. 5-Bromo-2-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrimidine

In a three neck round bottle flask, to a mixture of 1,3-difluoro-5-methoxybenzene (8.39 mmol, 0.98 ml) in THF (40 ml) at -78°C under argon atmosphere, a solution of n-BuLi (9.13 mmol, 3.65 ml) in THF (2.5M) was added. The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes and then it was heated to -50°C. A solution of $ZnCl_2$ (9.13 mmol, 18.3 ml) in THF (0.5M) was added dropwise and the mixture was stirred at this temperature for 20 minutes. A solution of 5-bromo-2-iodopyrimidine (7.02 mmol, 2.0 g) in THF (5 ml) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.70 mmol, 0.81 g) were added respectively and the crude mixture was heated at 40°C overnight. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified over SiO_2 eluting with mixtures of hexane/ethyl acetate affording 0.89 g (39% of yield) of the expected product.

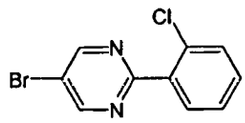
ESI/MS (m/e, %): 301 [$(M+1)^+$, 100], 303 [$(M+1)^+$, 97].

B. 4-(5-Bromopyrimidin-2-yl)-3,5-difluorophenol

To a solution of 5-bromo-2-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrimidine (0.887 g, 2.95 mmol) in DCM at 0°C, was added dropwise a solution of BBr_3 (1M in DCM) (22 ml, 22 mmol) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. This mixture was then poured over cold MeOH and solid $NaHCO_3$ was added slowly until pH=4-5. The suspension obtained was filtered and the filtrate evaporated. The solid obtained was redissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried and concentrated to give the desired compound as a white solid (0.817 g, 85% of yield).

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

Intermediate 23

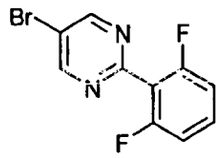


5-Bromo-2-(2-chlorophenyl)pyrimidine

Obtained (0.400 g, yield 69%) following the procedure described in Intermediate 21, starting with 5-bromo-2-iodopyrimidine (2.14 mmol, 0.61 g), 2-chlorophenylboronic acid (2.37 mmol, 0.37 g).

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

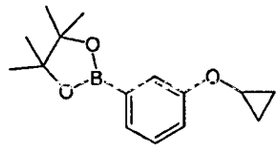
Intermediate 24



In a three neck round bottle flask, to a mixture of 1,3-difluorobenzene (11.59 mmol, 2.14 ml) in THF (45 ml) at -78°C under argon atmosphere, a solution of n-BuLi (7.3 ml) in THF (2.5M) was added. The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes and then it was heated to -50°C. A solution of $ZnCl_2$ (11.5 ml) in THF (1M) was added drop wise and the mixture was stirred at this temperature for 20 minutes. A solution of 5-bromo-2-iodopyrimidine (10.53 mmol, 3.0 g) in THF (5 ml) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.74 mmol, 0.85 g) were added respectively and the crude mixture was heated at 40°C overnight. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by reverse phase chromatography eluting with a water-MeOH/AcN system affording 1.376 g (yield 49%) of the expected product.

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

Intermediate 25



2-(3-Cyclopropoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

A. 1-Bromo-3-cyclopropoxybenzene

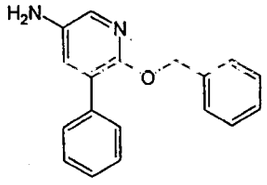
A mixture of 3-bromophenol (4.80 mmol, 0.83 g), bromocyclopropane (27.71 mmol, 2.22 ml), K_2CO_3 (23.15 mmol, 3.2 g) in DMF (18 ml) was heated at 180°C for 8 hours in a microwave oven. Water and diethyl ether were added and the organic phase was evaporated affording 0.85 g of the expected product.

B. 3-Cyclopropoxyphenylboronic acid

A mixture of 1-bromo-3-cyclopropoxybenzene (1.36 mmol, 0.289 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (2.11 mmol, 0.321 mmol), $PdCl_2$dppf.DCM (0.14 mmol, 0.112 g), KAcO (6.11 mmol, 0.600 g) in a DMSO (3 ml) was heated at 130°C for 45 minutes, under argon atmosphere in a microwave oven. Ethyl acetate was added and filtered through celite. The organic phase was washed with water and evaporated. The crude mixture was purified by reverse phase using a water/AcN/MeOH system gradient affording 0.090 g (yield 23%) of the expected product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.8 (m, 4H), 1.3 (s, 12H), 3.8 (m, 1H), 7.1 (dd, J=7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.5 (d, J=2.0 Hz, 1H).
ESI/MS (m/e, %): 260 [$(M+1)^+$, 100]

Intermediate 26



6-(Benzyloxy)-5-phenylpyridin-3-amine

A. 2-(Benzyloxy)-3-iodo-5-nitropyridine

To a solution of 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol (0.011 mol, 3 g) in 30 ml of toluene, 2.5 ml of (bromomethyl)benzene and 5.1 g of Ag2CO3 was added. The mixture was stirred at 70°C for 6h. The crude was filtered through Celite and washed with ethyl acetate. The solvent was evaporated affording 3.6 g (yield 90%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.56 (s, 2H), 7.33 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.54 (m, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.03 (d, 1H).

B. 2-(Benzyloxy)-5-nitro-3-phenylpyridine

Obtained (0.3 g, yield 70%) following the procedure described in Intermediate 2 (step A), starting with 2-(benzyloxy)-3-iodo-5-nitropyridine (1.4 mmol, 0.5 g).

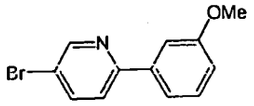
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.59 (s, 2 H) 7.29 - 7.53 (m, 8 H) 7.54 - 7.72 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.24 (m, 1 H).

C. 6-(Benzyloxy)-5-phenylpyridin-3-amine

To a solution of 2-(benzyloxy)-5-nitro-3-phenylpyridine (0.98 mmol, 0.3 g) in 10 mL of ethanol, 0.1 mL of HCl 35% and 0.27 g of Fe was added. The mixture was heated at 90°C for 4 hours. The crude was filtered through Celite and washed with ethanol. The solvent was evaporated, ethyl acetate was added and was washed with NaHCO3 4% aqueous solution, water and brine. The crude was purified by chromatography eluting with DCM/MeOH mixtures affording 0.22 g (yield 79%) of expected product.

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

Intermediate 27



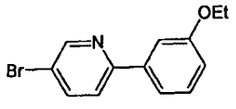
5-Bromo-2-(3-methoxyphenyl)pyridine

In a schlenck tube, a mixture of 2,5-dibromopyridine (2.11 mmol, 0.500 g), 3-methoxyphenylboronic acid (2.11 mmol, 0.321 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0.21 mmol, 0.172 g), Cs_2CO_3 (6.33 mmol, 2.063 g) in a dioxane/water 4:1 mixture (14.5 ml) was heated at 100°C for 14 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 5-bromo-2-(3-methoxyphenyl)pyridine (0.242 g, yield 43%) as major product and 2-bromo-5-(3-methoxyphenyl)pyridine (0.039 g) as minor product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.89 (s, 3H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.35-7.40 (t, 1H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.73 (s, 1H).

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

Intermediate 28

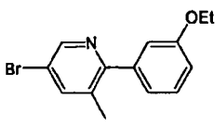


5-Bromo-2-(3-ethoxyphenyl)pyridine

Obtained (0.977 g, yield 45%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromopyridine (8.44 mmol, 2.0 g), 3-ethoxyphenylboronic acid (8.44 mmol, 1.40 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43-1.47 (t, 3H), 4.09-4.16 (q, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.34-7.40 (t, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60-7.63 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.73 (s, 1H).
ESI/MS (m/e, %): 278 [$(M+1)^+$, 100], 280 [$(M+1)^+$, 97].

Intermediate 29

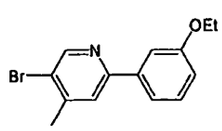


5-Bromo-2-(3-ethoxyphenyl)-3-methylpyridine

Obtained (1.30 g, yield 37%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromo-3-methylpyridine (11.96 mmol, 3.0 g), 3-ethoxyphenylboronic acid (11.96 mmol, 1.98 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43-1.47 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.06-4.13 (q, 2H), 6.92-6.95 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 7.34-7.40 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).
ESI/MS (m/e, %): 292 [$(M+1)^+$, 100], 294 [$(M+1)^+$, 97].

Intermediate 30

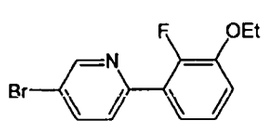


5-Bromo-2-(3-ethoxyphenyl)-4-methylpyridine

Obtained (1.14 g, yield 49%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromo-4-methylpyridine (7.97 mmol, 2.0 g), 3-ethoxyphenylboronic acid (7.97 mmol, 1.32 gl).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.42-1.46 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08-4.15 (q, 2H), 6.94-6.97 (dd, 1H), 7.32-7.38 (t, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).
ESI/MS (m/e, %): 292 [$(M+1)^+$, 100], 294 [$(M+1)^+$, 97].

Intermediate 31



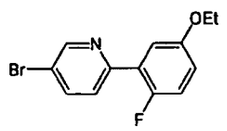
5-Bromo-2-(3-ethoxy-2-fluorophenyl)pyridine

Obtained (1.18 g, yield 47%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromopyridine (8.44 mmol, 2.0 g), 3-ethoxy-2-fluorophenylboronic acid (8.43 mmol, 1.55 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.48 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.03 (td, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H).

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

Intermediate 32



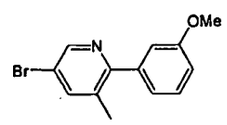
5-Bromo-2-(5-ethoxy-2-fluorophenyl)pyridine

Obtained (1.18 g, yield 47%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromopyridine (8.44 mmol, 2.0 g), 5-ethoxy-2-fluorophenylboronic acid (8.43 mmol, 1.55 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6090 (m, 1H), 7.07 (td, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H).

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

Intermediate 33



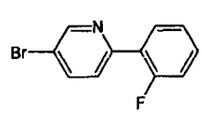
5-Bromo-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylpyridine

Obtained (1.00 g, yield 23%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromo-3-methylpyridine (15.94 mmol, 4.0 g), 3-methoxyphenylboronic acid (15.93 mmol, 2.42 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.35 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.96 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

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

Intermediate 34

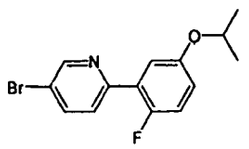


5-Bromo-2-(2-fluorophenyl)pyridine

Obtained (0.534 g, yield 50%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromopyridine (4.22 mmol, 1.0 g), 2-fluorophenylboronic acid (4.22 mmol, 2.42 g).

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

Intermediate 35

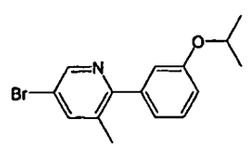


5-Bromo-2-(2-fluoro-5-isopropoxyphenyl)pyridine

Obtained (0.600 g, yield 45%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromopyridine (4.22 mmol, 1.0 g), 2-fluoro5-isopropoxyphenylboronic acid (4.22 mmol, 0.836 g).

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

Intermediate 36

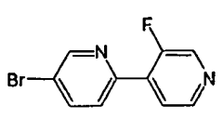


5-Bromo-2-(3-isopropoxyphenyl)-3-methylpyridine

Obtained (0.731 g, yield 45%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2,5-dibromopyridine (4.22 mmol, 1.0 g), 2-fluoro5-isopropoxyphenylboronic acid (4.22 mmol, 0.836 g).

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

Intermediate 37



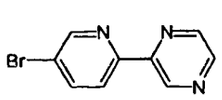
5-Bromo-3'-fluoro-2,4'-bipyridine

In a schlenck tube, a mixture of 2,5-dibromopyridine (2.11 mmol, 0.500 g), 3-fluoro-4-(tributylstannyl)pyridine (2.32 mmol, 0.896 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.21 mmol, 0.148 g), CuI (0.43 mmol, 0.080 g) in DMF (5 ml) was heated at 130°C for 12 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with DCM/methanol mixtures affording 0.330 g (yield 62%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.82-7.85 (d, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 8.54-8.59 (m, 2H), 8.82 (s, 1H).

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

Intermediate 38

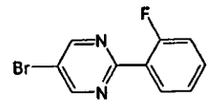


2-(5-Bromopyridin-2-yl)pyrazine

Obtained (0.310 g, yield 60%) following the procedure described in Intermediate 37, starting with 2,5-dibromopyridine (2.11 mmol, 0.5 g), 2-(tributylstannyl)pyrazine (2.32 mmol, 0.857 g).

ESI/MS (m/e, %): 236 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 39

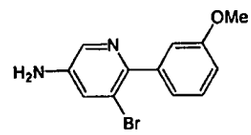


5-Bromo-2-(2-fluorophenyl)pyrimidine

A mixture of 5-bromo-2-iodopyrimidine (2.58 mmol, 0.500 g), 2-fluorophenylboronic acid (3.87 mmol, 0.542 g), 2M aqueous solution of K_2CO_3 (7.76 mmol, 3.9 ml), $Pd(PPh_3)_4$ in dioxane (12 ml) was heated at 110°C overnight. The solvent was evaporated and the solid residue was extracted between water and ethyl acetate. The organic phase was evaporated and the crude residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 0.466 g (yield 56%) of the expected product.

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

Intermediate 40



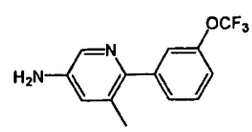
5-Bromo-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-amine

A mixture of Intermediate 16B (0.84 mmol, 0.257 g), $ZnBr_2$ (0.17 mmol, 0.038 g) and Pt/C 10% (0.08 mmol, 0.016 g) in ethyl acetate (5 ml) was stirred for 20 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid thoughtfully washed with warm ethanol. The filtrate was evaporated and the crude was purified by chromatography over SiO_2 eluting with DCM/methanol mixtures and affording 0.170 g (yield 73%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.86 (s, 3H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 8.11 (s, 1H).

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

Intermediate 41



5-Methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-amine

A. 3-Methyl-5-nitro-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridine

Obtained (1.25 g, yield 91%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2-bromo-3-methyl-5-nitropyridine (4.61 mmol, 1.0 g), 3-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid (4.61 mmol, 0.95 g).

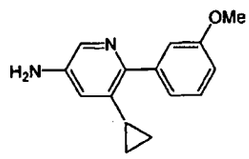
ESI/MS (m/e, %): 299 [$(M+1)^+$, 100].

B. 5-Methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-amine

Obtained (0.890 g, yield 79%) following the procedure described in Intermediate 7 (process 2) (step D), starting with 3-methyl-5-nitro-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridine (4.19 mmol, 1.25 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.29 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.02 (s, 1H).

Intermediate 42.



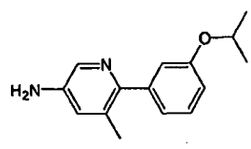
5-Cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-amine

Obtained (0.1 g, yield 68%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 5-bromo-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-amine (Intermediate 40) (0.61 mmol, 0.172 g), 2-cyclopropyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.68 mmol, 0.123 ml).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.65-0.69 (m, 2H), 0.91-0-95 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.88-6.92 (dd, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.30-7.35 (t, 1H), 7.98 (s, 1H).

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

Intermediate 43



6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-amine

A. 2-(3-isopropoxyphenyl)-3-methyl-5-nitropyridine

Obtained (1.03 g, yield 82%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2-bromo-3-methyl-5-nitropyridine (4.61 mmol, 1.0 g), 3-isopropoxyphenylboronic acid (4.61 mmol, 0.83 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.39 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.61-4.65 (m, 1H), 7.00-7.03 (d, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.38-7.43 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

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

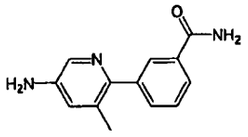
B. 6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-amine

Obtained (0.660 g, yield 72%) following the procedure described in Intermediate 7 (process 2) (step D), starting with 2-(3-isopropoxyphenyl)-3-methyl-5-nitropyridine (3.78 mmol, 1.03 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.34 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 8.02 (s, 1H).

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

Intermediate 44



3-(5-Amino-3-methylpyridin-2-yl)benzamide

A. 3-(3-Methyl-5-nitropyridin-2-yl)benzamide

Obtained (0.225 g, yield 95%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2-bromo-3-methyl-5-nitropyridine (0.92 mmol, 0.200 g), 3-carbamoylphenyl boronic acid (0.92 mmol, 0.152 g).

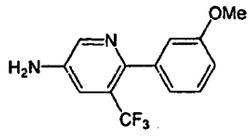
ESI/MS (m/e, %): 258 [$(M+1)^+$, 100].

B. 3-(5-Amino-3-methylpyridin-2-yl)benzamide

Obtained (0.135 g, yield 65%) following the procedure described in Intermediate 7 (process 2) (step D), starting with 3-(3-methyl-5-nitropyridin-2-yl)benzamide (0.913 mmol, 0.235 g).

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

Intermediate 45



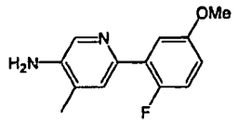
6-(3-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-amine

Obtained (0.077 g, yield 28%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with Intermediate 60 (1.02 mmol, 0.200 g), 3-methoxyphenylboronic acid (1.22 mmol, 0.185 g) in the microwave oven for 60 minutes.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.85 (s, 3H), 6.94-7.06 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 8.25-8.29 (m, 2H).

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

Intermediate 46

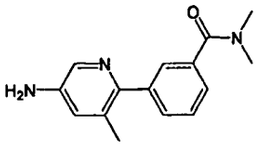


6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-amine

Obtained (1.225 g, yield 76%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 6-chloro-4-methylpyridin-3-amine (7.01 mmol, 1.000 g), 2-fluoro-5-methoxyphenylboronic acid (7.01 mmol, 1.191 g).

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

Intermediate 47



3-(5-Amino-3-methylpyridin-2-yl)-N,N-dimethylbenzamide

A. N,N-Dimethyl-3-(3-methyl-5-nitropyridin-2-yl)benzamide

Obtained (0.620 g, yield 94%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2-bromo-3-methyl-5-nitropyridine (2.30 mmol, 0.500 g), 3-(dimethylcarbamoyl)phenylboronic acid (2.33 mmol, 0.450 g).

ESI/MS (m/e, %): 286 [(M+1)$^+$, 100].

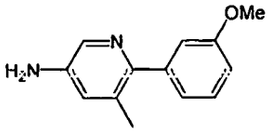
B. 3-(5-amino-3-methylpyridin-2-yl)-N,N-dimethylbenzamide

Obtained (0.440 g, yield 75%) following the procedure described in Intermediate 7 (process 2) (step D), starting with N,N-dimethyl-3-(3-methyl-5-nitropyridin-2-yl)benzamide (2.30 mmol, 0.657 g).

δ ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.37-7.53 (m, 4H), 8.02 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 256 [(M+1)$^+$, 100].

Intemediate 48



6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-amine

A. 2-(3-Methoxyphenyl)-3-methyl-5-nitropyridine

Obtained (2.43 g, yield 72%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 2-bromo-3-methyl-5-nitropyridine (13.82 mmol, 3.0 g), 3-methoxyphenylboronic acid (13.82 mmol, 2.10 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 2.51 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.93 - 7.20 (m, 3 H), 7.31 - 7.52 (m, 1 H), 8.39 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H), 9.33 (d, *J*=3.12 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 245 [$(M+1)^+$, 95].

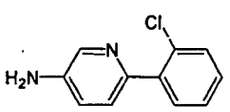
B. 6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-amine

Obtained (2.12 g, yield 100%) following the procedure described in Intermediate 7 (process 2) (step D), starting with 2-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-5-nitropyridine (9.83 mmol, 2.40 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 2.29 (s, 3H), 3.50 - 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.89 (d, *J*=2.73 Hz, 2H), 6.94 - 7.13 (m, 2H), 7.17 - 7.44 (m, 1H), 8.02 (d, *J*=2.34 Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 215 [$(M+1)^+$, 95].

Intermediate 49



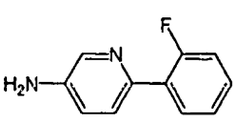
6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-amine

Obtained (0.900 g, yield 76%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 5-bromopyridin-2-amine (5.78 mmol, 1.0 g), 2-chlorophenylboronic acid (6.94 mmol, 1.08 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 3.80 (s, 2H), 7.03-7.07 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.56-7.59 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 205 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 50

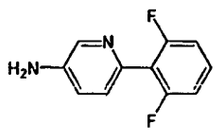


6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-amine

Obtained (0.210 g, yield 31%) following the procedure described in Intermediate 39, starting with 6-chloropyridin-3-amine (3.50 mmol, 0.45 g), 2-fluorophenylboronic acid (6.94 mmol, 0.97 g).

ESI/MS (m/e, %): 189 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 51



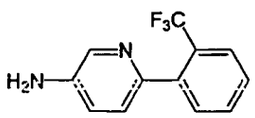
6-(2,6-Difluorophenyl)pyridin-3-amine

In a three neck round bottle flask, to a mixture of 1,3-difluorobenzene (23.24 mmol, 2.29 ml) in THF (30 ml) at -78°C under argon atmosphere, a solution of n-BuLi (10.2 ml) in THF (2.5M) was added. The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes and then it was heated to -50°C. A solution of $ZnCl_2$ (51 ml) in THF (0.5M) was added drop wise and the mixture was stirred at this temperature for 20 minutes. A solution of 6-bromopyridin-3-amine (11.56 mmol, 2.0 g) in THF (20 ml) and $Pd(PPh_3)_4$ (1.16 mmol, 1.3 g) were added respectively and the crude mixture was heated at 40°C overnight. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by reverse phase chromatography eluting with a water-MeOH/AcN system affording 0.72 g (yield 30%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 3.83 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.06-7.09 (d, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 8.24 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 207 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 52

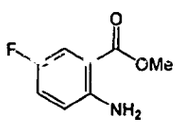


6-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-amine

Obtained (2.05 g, yield 59%) following the procedure described in Intermediate 27, starting with 6-bromopyridin-3-amine, 2-(trifluoromethyl)phenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 239 [$(M+1)^+$, 100].

Intermediate 53



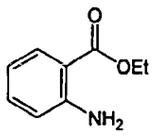
Methyl 2-amino-5-fluorobenzoate

A solution of 2-amino-5-fluorobenzoic acid (9.29 mmol, 1.440 g) in a mixture of HCl/MeOH (3N, 30 ml) was heated at 100°C overnight. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between DCM and K_2CO_3 saturated aqueous solution. The organic phase was evaporated and the crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 with hexane/ethyl acetate mixtures affording 0.650 g (yield 42%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 3.9 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 6.6 (dd, J=9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.5 (dd, J=9.8, 3.1 Hz, 1H).

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

Intermediate 54

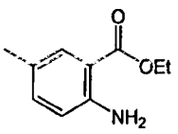


Ethyl 2-aminobenzoate

To a solution of 2-aminobenzoic acid (7.29 mmol, 1.0 g) in ethanol (20 ml), H_2SO_4 (45 mmol, 2.5 ml) was added and the mixture was refluxed for 20 hours. The solvent was evaporated and the crude residue was dissolved in water. The solution neutralised with 6N NaOH aqueous solution and extracted with $CHCl_3$. The organic phase was evaporated affording 0.939 g (yield 78%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.38 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.61-6.66 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.88 (d, 1H).

Intermediate 55



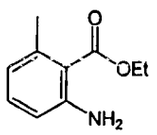
Ethyl 2-amino-5-methylbenzoate

Obtained (5.83 g, yield 88%) following the procedure described in Intermediate 54, starting with 2-amino-5-methylbenzoic acid (151.16 mmol, 5.58 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.38 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H).

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

Intermediate 56



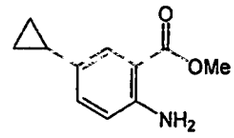
Ethyl 2-amino-6-methylbenzoate

Obtained (0.342 g, yield 12%) following the procedure described in Intermediate 55, starting with 2-amino-6-methylbenzoic acid (13.23 mmol, 2 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.37-1.42 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.33-4.41 (q, 2H), 5.08 (bs, 2H), 6.52-6.54 (m, 2H), 7.05-7.10 (t, 1H).

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

Intermediate 57



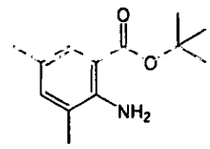
Methyl 2-amino-5-cyclopropylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of methyl 2-amino-5-bromobenzoate (43.47 mmol, 10 g), cyclopropylboronic acid (112.92 mmol, 9.700 g), K_3PO_4 (144.16 mmol, 30.6 g), $Pd(AcO)_2$ (3.47 mmol, 0.780 g), $P(Cy)_3$ (7.85 mmol, 2.2 g) in toluene (170 ml) and water (10 ml) was heated for 2 hours at 100°C, under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through celite and the organic phase was separated and evaporated affording 7.34 g (yield 77%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.48 - 0.66 (m, 2H) 0.75 - 0.95 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.59 (d, *J*=8.50 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=8.50, 2.15 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H).

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

Intermediate 58.



***tert*-Butyl 2-amino-3,5-dimethylbenzoate**

A. 3,5-Dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoic acid

Obtained (3.44 g, yield 72%) following the procedure described in Intermediate 11 (step A) starting with 2-amino-3,5-dimethylbenzoic acid (18.16 mmol, 3g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.36 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H) 12.98 (s, 1H).

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

B. tert-Butyl 3,5-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoate

Obtained (2.10 g, yield 50%) following the procedure described in Intermediate 11 (step B) starting with 3,5-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoic acid (13.17 mmol, 3.44 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 1.47 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.34 (d, *J*=1.95 Hz,1H), 7.41 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 10.93 (s, 1H).

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

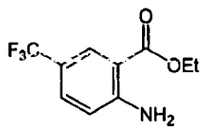
C. tert-Butyl 2-amino-3,5-dimethylbenzoate

Obtained (1.37 g, yield 83%) following the procedure described in Intermediate 11 (step C) starting with tert-butyl 3,5-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoate (6.62 mmol, 2.10 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.53 (s, 9H) 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 6.24 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

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

Intermediate 59.



Ethyl 2-amino-5-(trifluoromethyl)benzoate

A. Tert-butyl 4-(trifluoromethyl)phenylcarbamate

A mixture of 4-trifluoromethylaniline (40 mmol, 5 ml), di-tert-butylcarbonate (40 mmol, 8.7 g), 1N solution of aqueous NaOH (20 ml) in THF (20 ml) was stirred at room temperature for 12 hours. di-tert-butylcarbonate (20 mmol, 4.2 g), 1N solution of aqueous NaOH (20 ml) were added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was evaporated and EtOAc was added. The solution was washed with 2N HCl aqueous solution and brine and then evaporated. The crude mixture was purified by chromatography over SiO2 eluting with hexane/EtOAc mixtures and affording 9.3 g (yield 90%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.46 (s, 9H), 7.69-7.72 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35-8.38 (d, 1H).

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

B. 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

In at three round bottle neck flask, a mixture of tert-butyl 4-(trifluoromethyl)phenyl-carbamate (11.5 mmol, 3.0 g) and TMDEA (34.4 mmol, 5.2 ml) in anhydrous ethyl ether (70 ml) was cooled at -78°C. A solution of n-BuLi 2.5M (34.4 mmol, 13.8 ml) in hexanes was slowly added over 20 minutes at -65°C. After 10 minutes at -78°C, the mixture was heated at -10°C and stirred for 2 hours. The solution was cooled to -78°C and dried CO_2 was bubbled for 1 hour and then heated to room temperature. Saturated NH_4Cl aqueous solution (35 ml) was added and extracted with diethyl ether. The organic phase was evaporated and the crude mixture was purified by SiO_2 eluting with DCM/MeOH mixtures affording 2.2 g (yield 85%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.52 (s, 9H), 3.54 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H), 10.30 (bs, 1H).

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

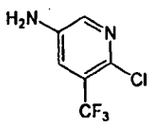
C. Ethyl 2-amino-5-(trifluoromethyl)benzoate

A mixture of 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid (7.21 mmol, 2.2 g), H_2SO_4 (36 mmol, 1.92 ml) in ethanol (25 ml) was stirred at 100°C *for* 16 hours. The solvent was evaporated, water was added, pH was taken to 6 and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting with DCM/MeOH mixtures and affording 0.69 g (yield 41%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.38-1.43 (t, 3H), 4.32-4.39 (q, 2H), 6.10 (bs, 2H), 6.68-6.71 (d, 1H), 6.44-6.47 (d, 1H), 8.14 (s, 1H).

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

Intermediate 60



6-Chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-amine

A. 2-Chloro-3-iodo-5-nitropyridine

A mixture of 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol (37.60 mmol, 10 g), $POCl_3$ (86.47 mmol, 7.94 ml) and PCl_5 (48.87 mmol, 10.2 g) was heated at 140°C for 45 minutes under argon atmosphere. The mixture was cooled at room temperature, poured slowly over iced-water and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with water, $NaHCO_3$ aqueous solution and brine. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting hexane/DCM mixtures affording 7.32 g (yield 69%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.90 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

B. 2-Chloro-5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridine

In a schlenk tube, a mixture of 2-chloro-3-iodo-5-nitropyridine (17.58 mmol, 5.00 g), methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (8.79 mmol, 1.12 ml) and CuI (2.64 mmol, 0.5 g) in DMF (30 ml) was heated at 70°C for 3 hours under argon atmosphere. Methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (4.40 mmol, 0.6 ml) was added and the mixture was heated at 70°C for 16 hours. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between ethyl acetate and water. The crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/DCM mixtures affording 1.19 g (yield 30%) of the expected product.

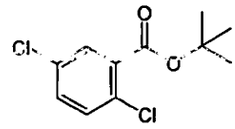
δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

C. 6-Chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-amine

A mixture of 2-chloro-5-nitro-3-(trifluoromethyl)pyridine (5.25 mmol, 1.19 g), $ZnBr_2$ (1.05 mmol, 0.200 g) and 5% Pt @ (1.58 mmol, 0.31 g) in ethyl acetate (50 ml) was stirred for 20 hours under hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the solid was washed with warmed ethanol. The solvent was evaporated affording the expected product (0.95 g, yield 92%).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 5.59 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

Intermediate 61



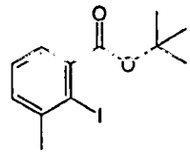
***tert*-Butyl 2,5-dichlorobenzoate**

Obtained (1.64 g, yield 61%) following the procedure described in Intermediate 11 (step B starting with 2,5-dichlorobenzoic acid (10.5 mmol, 2.0 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.6 (s, 12H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 1H).

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

Intermediate 62



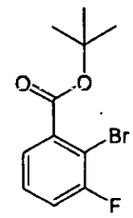
tert-Butyl 2-iodo-3-methylbenzoate

Obtained (1.05 g, yield 86%) following the procedure described in Intermediate 61 starting with 2-iodo-3-methylbenzoic acid (3.82 mmol, 1.0 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 1.49-1.62 (m, 9H), 2.43 (s, 3H), 7.06-7.53 (m, 3H).

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

Intermediate 63

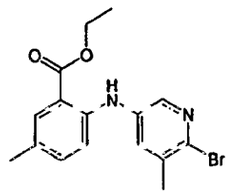


tert-Butyl 2-bromo-3-fluorobenzoate

Obtained (1.39 g, yield 49%) following the procedure described in Intermediate 61 starting with 2-bromo-3-fluorobenzoic acid (10.36 mmol, 2.27 g).

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

Intermediate 64

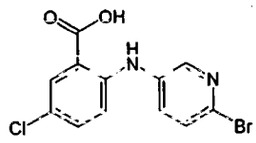


Ethyl 2-(6-bromo-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.050 g, yield 25%) following the procedure described in Intermediate 16 starting with ethyl 2-amino-5-methylbenzoate (0.56 mmol, 0.100 g) and 2-bromo-5-iodo-3-methylpyridine (1.0 mmol, 0.166 g).

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

Intermediate 65

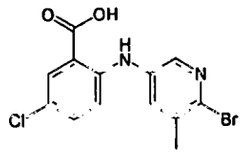


2-(6-Bromopyridin-3-ylamino)-5-chlorobenzoic acid

A mixture of 6-bromopyridin-3-amine (27.27 mmol, 4.70 g), 2,5-dichlorobenzoic acid (54.34 mmol, 10.38 g), Cu (2.71 mmol, 0.2 g), Cu_2O (1.36 mmol, 0.2 g) and K_2CO_3 (54.27 mmol, 7.5 g) in 1,2-dimethoxiethane (40 ml) was heated in a microwave oven at 130°C for 14 hours, under nitrogen atmosphere. Water was added and the mixture was filtered through celite and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with saturated K_2CO_3 aqueous solution and brine. The solvent was evaporated to afford 3.08 g (yield 31%) of the expected product.

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

Intermediate 66

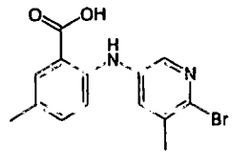


2-(6-bromo-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-chlorobenzoic acid

Obtained (0.51 g, yield 24%) following the procedure described in Intermediate 13 starting with 6-bromo-5-methylpyridin-3-amine (5.35 mmol, 1.0 g) and 2,5-dichlorobenzoic acid (10.68 mmol, 2.04 g).

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

Intermediate 67

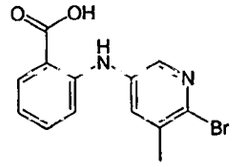


2-(6-Bromo-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.51 g, yield 20%) following the procedure described in Intermediate 13 starting with 6-bromo-5-methylpyridin-3-amine (7.70 mmol, 1.44 g) and 2-chloro-5-methylbenzoic acid (15.36 mmol, 2.62 g).

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

Intermediate 68

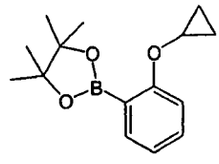


2-(6-Bromo-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.17 g, yield 14%) following the procedure described in Intermediate 13 starting with 6-bromo-5-methylpyridin-3-amine (2.70 mmol, 0.5 g) and 2-bromobenzoic acid (4.03 mmol, 0.81 g).

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

Intermediate 69



2-(2-Cyclopropoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

A. 1-Bromo-2-cyclopropoxybenzene

Obtained (1.86 g, yield 75%) following the procedure described in Intermediate 25 (step A) starting with 2-bromophenol (9.25 mmol, 1.60 g).

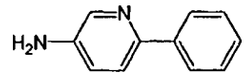
B. 2-Cyclopropoxyphenylboronic acid

Obtained (0.245 g, yield 14%) following the procedure described in Intermediate 25 (step B) starting with 1-bromo-2-cyclopropoxybenzene (6.90 mmol, 1.86 g).

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.8 (m, 4 H) 1.3 (s, 12 H) 3.8 (none, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.2 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H)

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

Intermediate 70

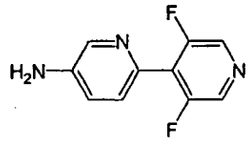


6-phenylpyridin-3-amine

Obtained (71% yield) following the procedure described in Intermediate 39, starting with 6-bromopyridin-3-amine and phenylboronic acid.

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

Intermediate 71

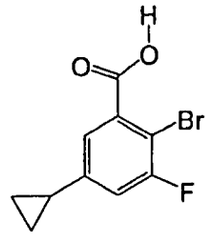


3',5'-difluoro-2,4'-bipyridin-5-amine

Obtained (50% yield) following the procedure described in example 34 (step A), starting with 6-bromopyridin-3-amine and 3,5-difluoro-4-(tributylstannyl)pyridine.

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

Intermediate 72



2-bromo-5-cyclopropyl-3-fluorobenzoic acid

A. 3-cyclopropyl-5-fluorobenzoic acid

Obtained (16% yield) following the procedure described in intermediate 8 (step A), starting from 3-chloro-5-fluorobenzoic acid.

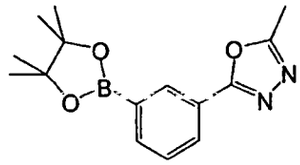
ESI/MS (m/e, %): 179 [(M-1)$^-$, 100].

B. 2-bromo-5-cyclopropyl-3-fluorobenzoic acid

To a solution of TMDA (1.3ml, 8.61mmol) in dry THF (9 mL) under inert atmosphere at -65ºC, a 1.4M solution of *sec*-BuLi (8ml, 11.20mmol) was added dropwise. Then a solution of 3-cyclopropyl-5-fluorobenzoic acid (0.69g, 3.83mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise and stirred for 1h. Then a solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (5g, 15.48mmol) in dry THF (11 mL) was added dropwise for 1h and stirred for additional 20min. A white suspension was obtained. The cooling bath was removed and at -20ºC water (30 mL) and diethyl ether (30 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous phase was acidified (until pH:1) using a 2N aqueous solution of HCl (13 mL needed) and extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with water and brine, dried, filtered and concentrated in vacuo to afford a mixture 1:1 of the expected compound and starting material (38% yield), which was used without further purification

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

Intermediate 73



2-methyl-5-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole

A. Ethyl 3-iodobenzoate

Obtained (75% yield) following the procedure described in intermediate 10, starting from 3-iodobenzoic acid.

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

B. 3-iodobenzohydrazide

In a schlenck tube, a mixture of ethyl 3-iodobenzoate (1.80g, 6.52mmol) and hidrazine hydrate (3.18ml, 65.2mmol) in ethanol (25ml) was heated at 80ºC overnight. The solvent was evaporated and the crude redissolved in DCM and washed with water and brine. The organic layer was dried, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound as a white solid (88% yield).

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

C. 2-(3-iodophenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole

In a schlenck tube, a mixture of 3-iodobenzohydrazide (510mg, 1.95mmol) and 1,1,1-triethoxyethane (1.14ml, 6.23mmol) in acetic acid (15ml) was heated at 150°C for 3h. The solvent was evaporated and the crude redissolved in ethyl acetate and washed with 4% solution of $NaHCO_3$, water and brine. The organic layer was dried, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound as a white solid (92% yield).

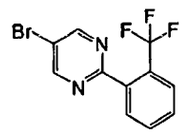
ESI/MS (m/e, %): 287 [$(M+1)^+$, 100]

D. 2-methyl-5-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole

Obtained (62% yield) following the procedure described in Intermediate 25 (step B) starting with 2-(3-iodophenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.4 (s, 12 H) 2.6 (s, 3 H) 7.5 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.0 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 8.2 (m, 1 H) 8.4 (s, 1 H)

Intermediate 74



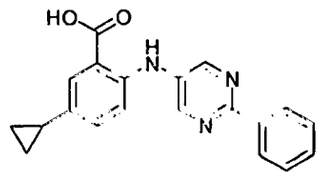
5-bromo-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidine

Obtained (52% yield) following the procedure described in Intermediate 21, starting with 5-bromo-2-iodopyrimidine and 2-(trifluoromethyl)phenylboronic acid.

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

EXAMPLES

Example 1



5-cyclopropyl-2-(2-phenylpyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

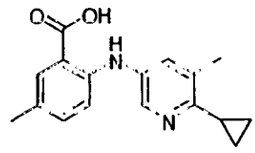
In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 8 (0.20g, 1.15mmol), Intermediate 21 (0.30, 1.15mmol), potassium carbonate (1.72 mmol, 0.238 g), Cu_2O (0.06 mmol, 0.008 g) and Cu (0.11 mmol, 0.007 g) in DME (5 ml) was heated at 130°C overnight, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified over SiO_2

eluting with CH_2Cl_2/ MeOH mixtures affording 0.120 g (57% of yield) of the expected compound.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.6 (s, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.3 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (m, 1 H) 8.3 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H) 8.5 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.4 (s, 1 H) 13.3 (m, 1 H).

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

Example 2



2-(6-Cyclopropyl-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-Butyl 2-(6-cyclopropyl-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 16 (1.33 mmol, 0.502 g), cyclopropylboronic acid (1.83 mmol, 0.157 g), K_3PO_4 (4.52 mmol, 0.960 g), PCy_3 (0.14 mmol, 0.040 g) and $Pd(AcO)_2$ (0.07 mmol, 0.015 g) in a mixture of toluene/water 20:1 (25 ml) was heated at 110°C for 72 hours, under argon atmosphere. The crude mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed to afford 0.514 g (83% of the yield) of the expected product.

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

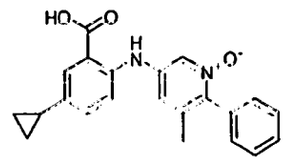
B. 2-(6-Cyclopropyl-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A solution of *tert*-butyl 2-(6-cyclopropyl-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (1.52 mmol, 0.514 g) in TFA (5 ml) was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was reduced under reduced pressure and the crude mixture was purified by reverse phase chromatography using a 30% to 100% (Water-ACN) gradient and affording 0.150 g (35% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.75-1.06 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.37 (s, 3H,) 7.03 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H,) 9.35 (s, 1H).

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

Example 3



5-(2-Carboxy-4-cyclopropylphenylamino)-3-methyl-2-phenylpyridine 1-oxide

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 9 (0.67 mmol, 0.150 g), Intermediate 2 (0.67 mmol, 0.123 g), Cs_2CO_3 (0.94 mmol, 0.3 g), xanthpos (0.13 mmol, 0.077 g) and $Pd_2(dba)_3$ (0.07 mmol, 0.061 g) in dioxane (2.5 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The organic phase was evaporated affording 0.245 g (yield 99%) of the expected product.

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

B. 5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

The solid residue obtained in step A was dissolved in ethanol (5 ml) and aqueous solution 2N NaOH (0.67 ml) was added. The mixture was heated at 60°C for 2 hours, the solvent was evaporated and the solid obtained was suspended in water. The pH was taken to 6.5 and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified over a SCX cartridge eluting with MeOH/NH_3 10:1 affording 0.070 g (yield 29%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.63 (q, 2H), 0.90 (q, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.36-7.58 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 345 [(M+1)+, 100].

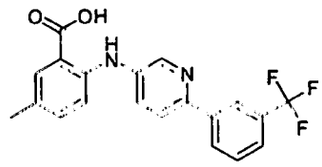
C. 5-(2-Carboxy-4-cyclopropylphenylamino)-3-methyl-2-phenylpyridine 1-oxide

To a stirred solution of 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid (0.29 mmol, 0.1 g) in 4 ml of dichloromethane was added mCPBA in portions, at 0° and under argon atmosphere. After the addition the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated and the solid residue was triturated with a water/ethyl acetate mixture. The solid was filtered off affording 0.035 g (33% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.62 (d, 2H), 0.92 (d, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.46 (s, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 361 [(M+1)+, 100].

Example 4



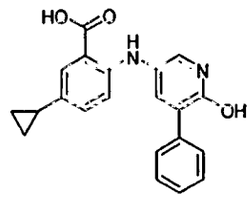
5-Methyl-2-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 13 (0.57 mmol, 0.150 g), 3-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (0.63 mmol, 0.119 g), cessium carbonate (1.71 mmol, 0.558 g) and $PdCl_2dppf.CH_2Cl_2$ (0.006 mmol, 0.047 g) in dioxane / water 3:1 (4 ml) was heated at 120°C overnight, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified over SiO_2 eluting with CH_2Cl_2/ MeOH mixtures affording 0.120 g (56% of yield) of the expected compound.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.27 (s, 3H), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 4H), 8.04-8.22 (m, 1H), 8.33-8.38 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H).

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

Example 5



5-Cyclopropyl-2-(6-hydroxy-5-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. 2-(6-(Benzyloxy)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (0.155 g, 42% of yield) following the procedure described in example 3 (step A) starting with Intermediate 9 (0.78 mmol, 0.175 g) and Intermediate 26 (0.78 mmol, 0.215 g).

ESI/MS (m/e, %): 437 [$(M+1)^+$, 100].

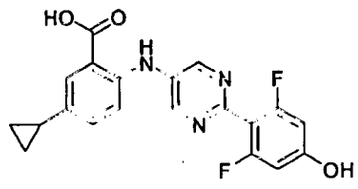
B. 5-Cyclopropyl-2-(6-hydroxy-5-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

A solution of methyl 2-(6-(benzyloxy)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate (0.34 mmol, 0.155 g) in TFA (1.3 ml) was stirred at 45°C for 30 minutes. The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was solved in ethanol (2 ml), 2N aqueous NaOH were added and stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was removed and the crude was neutralised with 2N aqueous HCl and extracted with

$CHCl_3$. The crude mixture was purified by ionic exchange through a SCX cartridge affording 0.060 g (50% of yield).

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

Example 6



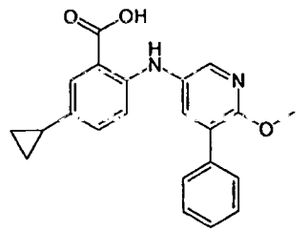
5-cyclopropyl-2-(2-(2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.52 g, yield 51%) following the procedure described in example 1, starting from Intermediate 8 (0.491 g, 2.77 mmol) and Intermediate 22 (2.5 mmol, 0.817 g).

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 6.6 (d, *J*=9.4 Hz, 2 H) 7.1 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 10.9 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 384 [$(M+1)^+$, 100]

Example 7



5-Cyclopropyl-2-(6-methoxy-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-methoxy-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 9 (0.45 mmol, 0.1 g), Intermediate 3 (0.42 mmol, 0.085 g), Pd_2dba_3 (0.04 mmol, 0.041 g), xantphos (0.09 mmol, 0.052 g) and Cs_2CO_3 (0.62 mmol, 0.2 g) in dioxane (3 ml) was heated at 120°C for 18 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The solid residue was purified by chromatography over SiO_2 eluting with dichloromethane/ methanol mixtures affording 0.035 g of the corresponding ester derivative.

ESI/MS (m/e, %): 389 [$(M+1)^+$, 100].

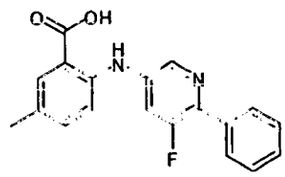
B. 5-Cyclopropyl-2-(6-methoxy-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

The solid residue obtained in step A was dissolved in 2.5 ml of ethanol and 0.180 ml of aqueous solution 2N NaOH were added. The mixture was heated at 60°C for 2 hours, the solvent was evaporated and the solid obtained was suspended in water. The pH was taken to 6.5 and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified over a SCX cartridge eluting with MeOH/NH3 10:1 affording 0.025 g (yield 77%) of the expected product.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.63 (m, 2 H) 0.79 - 1.16 (m, 2 H) 1.64 - 2.09 (m, 1 H) 3.81 - 4.34 (m, 3 H) 6.69 - 7.03 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.21 - 8.01 (m, 7 H) 8.08 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 361 [$(M+1)^+$, 100].

Example 8



2-(5-Fluoro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-Butyl 2-(5-fluoro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 19 (0.99 mmol, 0.332 g), phenylboronic acid (1.48 mmol, 0.180 g), potassium carbonate (3.15 mmol, 0.436 g) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.10 mmol, 0.114 g) in DMF (10 ml) was heated at 120°C for 5 hours in a microwave oven. The crude mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and filtered and the solvent was removed. The crude mixture was purified over SiO_2 eluting with mixtures of hexane and ethyl acetate affording 0.313 g (68% of yield) of the expected product.

ESI/MS (m/e, %): 384 [$(M+1)^+$, 100]

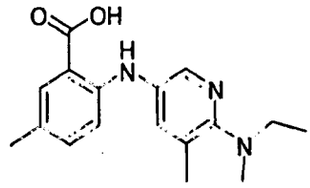
B. 2-(5-Fluoro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A solution of tert-butyl 2-(5-fluoro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.83 mmol, 0.313 g) in TFA (5 ml) was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was reduced under reduced pressure and the crude mixture was purified by reverse phase chromatography using a 30% to 100% (Water-ACN) gradient and affording 0.119 g (40% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.29 (s, 3 H) 7.29 - 7.55 (m, 6 H) 7.64 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.88 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.56 - 9.76 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 323 [$(M+1)^+$, 100]

Example 9



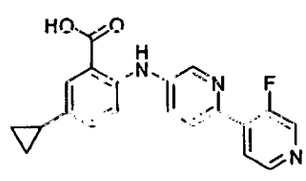
2-(6-(Ethyl(methyl)amino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

To a solution of Intermediate 16 (1.06 mmols, 0.4 g) in dry dioxane (3.5 ml), *N*-methylethanamine (0.1 ml, 1.16 mmols) and K^{t}BuO (1.67 mmols, 0.187 g) were added. Nitrogen was bubleled through. $Pd_2(dba)_3$ (0.01 mmols, 0.01 g) and 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (0.03 mmols, 0.014 g) were added and the inert gas was bubleled again. It was heated in the microwave at 120°C for 5h. 0.207 ml (2.40 mmols) more of amine, 560 mg (5.00 mmols) of K^{t}BuO, 30 mg (0.03 mmols) of $Pd_2(dba)_3$, 42 mg (0.09 mmols) of 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride and 1 ml more of solvent were added. The inert atmosphere was re-established. It was heated in the microwave for 5h more under the previous conditions. It was poured in water and washed with diethyl ether. The basic aqueous organic phase was acidified up to pH:1-3 and it was extracted with diethyl ether. The organic phase was dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified by chromatography (SiO_2, dichloromethane:methanol 10:0.5) affording 0.08 g (2% of yield) of the expected compound.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.08 (t, J=7.19 Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.05 (q, J=7.19 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.40, 1.95 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=1.95 Hz,1 H), 7.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 300 [$(M+1)^+$, 100]

Example 10



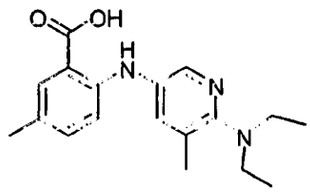
5-Cyclopropyl-2-(3'-fluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 14 (1.66 mmol, 0.676 g), 3-fluoro-4-(tributylstannyl)pyridine (1.66 mmol, 0.642 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0.17 mmol, 0.136 g) and CuI (0.33 mmol, 0.063 g) in DMF (12 ml) was heated at 120°C overnight. The mixture was filtered through celite and the solvent was evaporated. The crude mixture was extracted between ethyl ether and water. The organic phase was evaporated and the crude residue was purified over a SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures and affording 0.049 g (9% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm :0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 7.2 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.4 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.7 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.8 (dd, *J*=8.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.9 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.0 (dd, *J*=6.7, 5.1 Hz, 1 H), 8.5 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 8.6 (m, 2 H) 9.6 (m, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 350 [$(M+1)^+$, 100].

Example 11



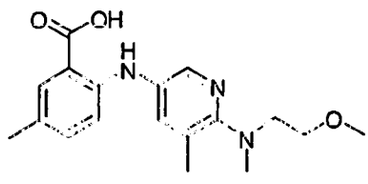
2-(6-(Diethylamino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained following the procedure described in Example 9 starting with Intermediate 16 (400mg, 1.06 mmols) and diethylamine (0.12 ml, 1.17 mmols). After purification, 0.040 g (10% of yield) were obtained of the expected product.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.00 (t, J=7.03 Hz, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.11 (q, J=7.03 Hz, 4 H), 6.93 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 1 H), 7.44 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.02 (d, J=2.73 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 12.98 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 314 [$(M+1)^+$, 100].

Example 12



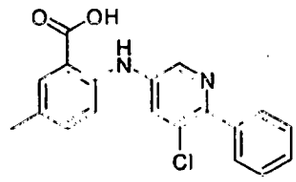
2-(6-((2-Methoxyethyl)(methyl)amino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained following the procedure described in Example 9 starting with Intermediate 16 (400mg, 1.06 mmols) and 2-methoxy-*N*-methylethanamine (0.14 ml, 1.51 mmols). After purification, 0.040 g (10% of yield) were obtained of the expected product.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.21 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.07 - 3.27 (m, 5 H), 3.51 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.06 - 7.24 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.87 - 8.19 (m, 1 H), 8.73 - 10.03 (m, 1 H).

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

Example 13



2-(5-Chloro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-Butyl 2-(5-chloro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.005 g, 3% of yield) following the procedure described in Example 8 (step A) starting with 0.230 g (0.58 mmol) of Intermediate 20A and 0.106 g (0.87 mmol) of phenylboronic acid.

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

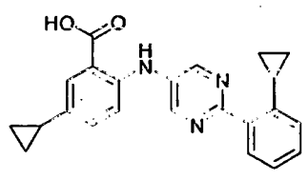
B. 2-(5-Chloro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.005 g, 87% of yield) following the procedure described in Example 8 (step B) starting with 0.006 g (0.02 mmol) of *tert*-Butyl 2-(5-chloro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate in 1 ml of TFA.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.20 (s, 3 H), 7.02 - 7.54 (m, 7 H), 7.63 (s, 1 H), 8.23 (d, J=17.22 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H).

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

Example 14



5-Cyclopropyl-2-(2-(2-cyclopropylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

A. Methyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of methyl 2-amino-5-cyclopropylbenzoate (described in Intermediate 8 (step A)) (0.75 mmol, 0.165 g), Intermediate 23 (5-bromo-2-(2-chlorophenyl)pyrimidine) (0.75 mmol, 0.202 g), Cs_2CO_3 (1.06 mmol, 0.345 g), xanthpos (0.15 mmol, 0.089 g) and $Pd_2(dba)_3$ (0.08 mmol, 0.074 g) in dioxane (4 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. After filtration over celite, the solvent was evaporated and the crude mixture was purified over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate affording 0.210 g (72% of yield) of the corresponding ester derivative.

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

B. 2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

The solid residue obtained in step A was dissolved in methanol (3 ml) and aqueous solution 2N NaOH (1 ml) was added. The mixture was heated at 60°C for 2 hours, the solvent was evaporated and the solid obtained was suspended in water. The pH was taken to 6.5 and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified over a SiO_2 eluting with DCM/MeOH 2% affording 0.170 g (yield 81%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 7.8 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.9 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.0 (m, 2 H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (s, 2H), 10.0 (s, 1H), 13.8 (s, 1H).

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

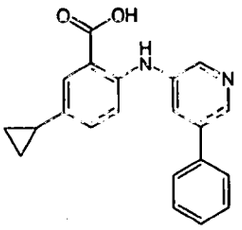
C. 5-Cyclopropyl-2-(2-(2-cyclopropylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

In a schlenck tube, a mixture of 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid (0.55 mmol, 0.200 g), cyclopropylboronic acid (0.71 mmol, 0.061 g), K_3PO_4 (1.86 mmol, 0.395 g), PCy_3 (0.05 mmol, 0.015 g) and $Pd(AcO)_2$ (0.03 mmol, 0.006 g) in a mixture of toluene/water 6:1 (6 ml) was heated at 110°C for 72 hours, under argon atmosphere. The crude mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed. The crude mixture was purified by reverse phase chromatography eluting with a gradient of 100% water to 100% MeOH/AcN 1:1 affording 0.016 g (71% of yield).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.6 (m, 4 H), 0.9 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 7.0 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (m, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

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

Example 15



5-cyclopropyl-2-(5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoate

Obtained (0.084 g, 79% of yield) following the procedure described in Example 7 (step A) starting with Intermediate 9 (0.29 mmol, 0.066 g) and Intermediate 4 (0.29 mmol, 0.05 g).

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

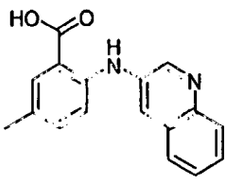
B. 5-cyclopropyl-2-(5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

Obtained (0.07 g, 87% of yield) following the procedure describes in Example 7 (step B) starting with 0.084 g of ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoate.

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.58 (m, 2 H) 0.76 - 0.99 (m, 2 H) 1.76 - 2.06 (m, 1 H) 6.92 - 8.09 (m, 9 H) 8.22 - 8.68 (m, 2 H).

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

Example 16



5-methyl-2-(quinolin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-methyl-2-(quinolin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.845 g, 97% of yield) following the procedure described in Example 14 (step B) starting from ethyl 2-amino-5-methylbenzoate (0.395 g, 2.20 mmol) and 3-bromoquinoline (0.46 g, 2.20 mmol).

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

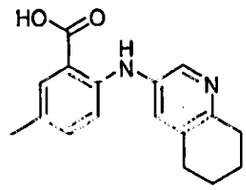
B. 5-methyl-2-(quinolin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.542 g, yield 86%) following the procedure described in Example 14 (step B) starting from ethyl 5-methyl-2-(quinolin-3-ylamino)benzoate (0.845 g, 2.1 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.3 (s, 3H), 7.3 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.9 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.1 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.8 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 9.7 (s, 1H), 13.2 (s, 1 H).

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

Example 17



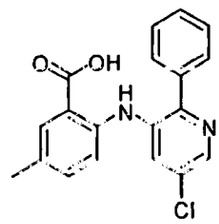
5-methyl-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ylamino)benzoic acid

A solution of 5-methyl-2-(quinolin-3-ylamino)benzoic acid (Example 16) (1.08 mmol, 0.30g) in TFA (2.5 ml) was hydrogenated under pressure (58 psi) with PtO_2 (0.11 mmol, 0.028 g) as catalyst until all starting material disappeared. After that the reaction mixture was filtered, concentrated and redissolved in water. The pH was adjusted to 4-5 by addition of 2N NaOH and a solid was formed. This yellow solid formed was the desired compound (0.249 mg, 79% of yield).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.9 (t, J=6.2 Hz, 2H), 7.2 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (d, J=1.7 Hz, 1H), 9.4 (s, 1 H), 13.3 (s, 1 H).

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

Example 18



2-(5-Chloro-2-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-Butyl 2-(5-chloro-2-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.008 g, 3% of yield) following the procedure described in Example 8 (step A) starting with Intermediate 20B (0.58 mmol, 0.230 g) and phenylboronic acid (0.87 mmol, 0.106 g).

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

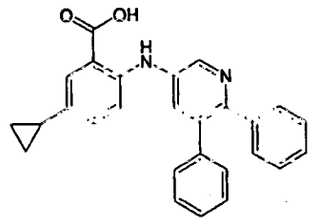
B. 2-(5-Chloro-2-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.025 g, 34% of yield) following the procedure described in Example 8 (step B) starting with *tert*-butyl 2-(5-chloro-2-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.17 mmol, 0.068 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.20 (s, 3H), 7.19 - 7.71 (m, 8H), 7.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.48 (s,1 H).

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

Example 19



5-Cyclopropyl-2-(5,6-diphenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5, 6-diphenylpyridin-3-ylamino) benzoate

Obtained (0.09 g, 38% of yield) following the procedure described in Example 7 (step A) starting with Intermediate 9 (0.71 mmol, 0.16 g) and Intermediate 5 (0.55 mmol, 0.135 g).

ESI/MS (m/e, %): 435 [$(M+1)^+$, 100].

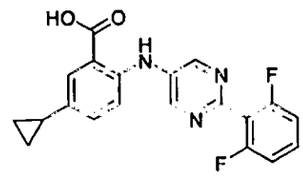
B. 5-Cyclopropyl-2-(5, 6-diphenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

Obtained (0.035 g, 42% of yield) following the procedure described in Example 7 (step B) starting with 0.090 g (0.21 mmol) of ethyl 5-cyclopropyl-2-(5, 6-diphenylpyridin-3-ylamino) benzoate.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.65 (d, 2 H) 0.90 (d, 2 H) 1.75 - 1.99 (m, 1 H) 7.06 - 7.41 (m, 12 H) 7.61 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 407 [$(M+1)^+$, 100].

Example 20



5-cyclopropyl-2-(2-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

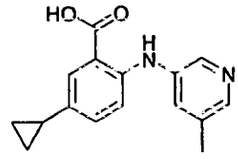
In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 8 (0.90 g, 5.77 mmol) and Intermediate 24 (1.38 g, 5.09 mmol), Cs_2CO_3 (12.18 mmol, 3.97 g), xanthpos (1.02 mmol, 0.59 g) and $Pd_2(dba)_3$ (0.51 mmol, 0.47 g) in dioxane (30 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere.

The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between acidulated water and ethyl acetate. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed. The crude mixture was triturated with DCM to give 1.145 g (61% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.6 (m, 2H) 0.9 (m, 2H) 1.9 (m, 1H) 7.2 (m, 3H) 7.4 (m, 1H) 7.6 (m, 1H) 7.7 (d, *J*=2.3 Hz, 1H) 8.8 (s, 2H) 9.5 (s, 1H) 13.3 (s, 1H).

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

Example 21



5-Cyclopropyl-2-(5-methylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methylpyridin-3-ylamino) benzoate

Obtained (0.11 g, 42% of yield) following the procedure described in Example 7 (step A) starting with Intermediate 9 (0.89 mmol, 0.2 g) and 5-methylpyridin-3-amine (0.89 mmol, 0.096 g).

ESI/MS (m/e, %): 297 [$(M+1)^+$, 100].

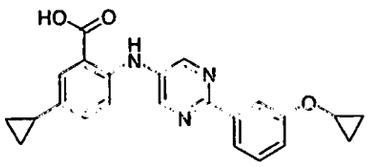
B. 5-Cyclopropyl-2-(5-methylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

The solid residue obtained in step A was dissolved in 4 ml of ethanol and 0.4 ml of aqueous solution 2N NaOH were added. The mixture was stirred at 25°C for 16 hours, the solvent was evaporated and the solid obtained was suspended in water. The pH was taken to 6.5 and extracted with $CHCl_3$ affording 0.06 g (yield 60%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0.59 (d, 2H), 0.90 (d, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1 H).

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

Example 22



2-(2-(3-Cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Methyl 2-(2-(3-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 17 (0.305 g, 1 mmol) and Intermediate 25 (0.260 g, 1 mmol), 2M K_2CO_3 (1.98 mmol, 1 ml) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 mmol, 0.114 g) in dioxane (7 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed. The crude mixture was purified by chromatography over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures affording 0.205 g (49% of yield) of the expected product.

ESI/MS (m/e, %): 402 [$(M+1)^+$, 100].

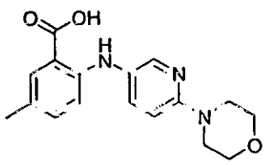
B. 2-(2-(3-Cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (0.136 g, yield 64%) following the procedure described in example 21 (step B) starting from methyl 2-(2-(3-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.7 (m, 4H), 0.9 (m, 4H), 1.9 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 7.1 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.2 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.3 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.4 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 9.6 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 388 [$(M+1)^+$, 100].

Example 23



5-Methyl-2-(6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. *tert*-Butyl 5-methyl-2-(6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoate

To a solution of Intermediate 15 (0.28 mmol, 0.1 g) in ethoxyethanol (1 ml), morpholine (0.55 mmol, 0.050 g) was added. The mixture was heated at 130°C for 16 hours in a sealed tube. 0.050 g (0.55 mmol) of morpholine were added and the mixture was heated

at 130°C for further 24 hours. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by SiO_2 eluting with mixtures of hexane/ethyl acetate affording 0.056 g (55% of yield) of the expected product.

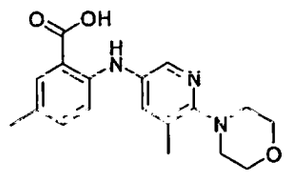
ESI/MS (m/e, %): 370 [$(M+1)^+$, 100]

B. 5-Methyl-2-(6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

A solution of 5-methyl-2-(6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoate *tert*-butyl ester in TFA (0.6 ml, 7.58 mmol) was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and the residue was triturated in diethyl ether. The solid formed was filtered off to afford 0.047 g (73% of yield) of the expected product.

ESI/MS (m/e, %): 314 [$(M+1)^+$, 100]

Example 24



5-Methyl-2-(5-methyl-6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

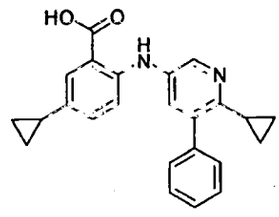
Obtained (0.060 g, 17% of yield) following the procedure described in Example 9 starting with

Intermediate 16 (1.06 mmols, 0.400 g) and morpholine (1.17 mmols, 0.102 ml).

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.99 (m, 4H), 3.54 - 3.91 (m, 4H), 6.93 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.62 - 10.25 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 328 [$(M+1)^+$, 100]

Example 25



5-cyclopropyl-2-(6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoate

Obtained (0.025 g, 44% of yield) following the procedure described in Example 7 (step A) starting with Intermediate 9 (0.16 mmol, 0.035 g) and Intermediate 6 (0.14 mmol, 0.03 g).

ESI/MS (m/e, %): 399 [$(M+1)^+$, 100].

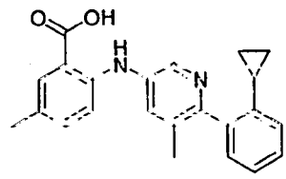
B. 5-Cyclopropyl-2-(6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

Obtained (0.005 g, 22% of yield) following the procedure described in Example 7 (step B) starting with ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoate (0.025 g, 0.06 mmol).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.55 - 0.71 (m, 2H), 0.78 - 0.99 (m, 4H), 1.07 - 1.20 (m, 2H), 1.76 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.23 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.33 - 7.56 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.28 - 8.57 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 371 [$(M+1)^+$, 100].

Example 26



2-(6-(2-Cyclopropylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-Butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.150 g, yield 95%) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 16 (0.53 mmol, 0.200 g) and 2-chlorophenylboronic acid (0.79 mmol, 0.124 g).

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm::1.62 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.90 - 7.59 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8.45 (d, *J*=2.34 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).

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

B. *tert*-Butyl 2-(6-(2-cyclopropylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.152 g, 63% of yield) following the procedure described in Example 14 (step C) starting with *tert*-butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.49 mmol, 0.200 g) and cyclopropylboronic acid (1.47 mmol, 0.126 g).

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

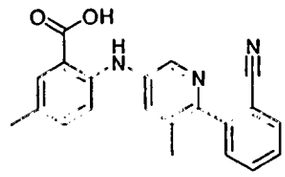
C. 2-(6-(2-Cyclopropylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.012 g, 10% of yield) following the procedure described in Example 8 (step B) starting with *tert*-Butyl 2-(6-(2-cyclopropylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.150 g, 0.37 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.59 - 0.68 (m, 2H), 0.78 (d, *J*=8.61 Hz, 2H), 1.47-1.60 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 6.91 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.43, 1.17 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*=6.85 Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.58 (d, *J*=2.35 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=2.74 Hz, 1H).

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

Example 27



2-(6-(2-Cyanophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-Butyl 2-(6-(2-cyanophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.164 g, 34% of yield) following the procedure described in Example 8 (step A) starting with Intermediate 16 (1.06 mmols, 0.400 g) and 2-cyanophenylboronic acid (1.59 mmol, 0.233 g).

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.29 -1.70 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.43 - 8.07 (m, 6H), 8.40 (d, J=2.34 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

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

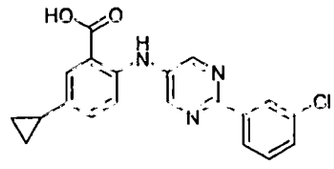
B. 2-(6-(2-Cyanophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.013 g, 10% of yield) following the procedure described in Example 8 (step B) starting with *tert*-Butyl 2-(6-(2-cyanophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.164 g, mmol).

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.19 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.50-7.7 (m, 3H), 7.70 -7.87 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 1H) 8.39 (s, 1H).

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

Example 28



2-(2-(3-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Methyl 2-(2-(3-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

Obtained (0.433 g, 61% of yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 (0.99 mmol, 0.300 g) and 3-chlorophenylboronic acid (0.99 mmol, 0.155 g).

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

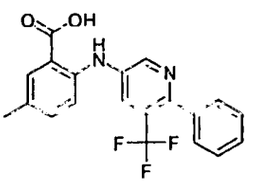
B. 2-(2-(3-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (0.217 g, yield 60%) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 2-(2-(3-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate (0.433 g, 0.60 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.3 (m, 2H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).

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

Example 29

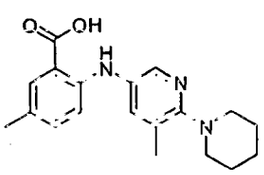


5-Methyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

In a schlenck tube, a mixture of 2-bromo-5-methylbenzoic acid (0.57 mmol, 0.120 g), Intermediate 1 (1.12 mmol, 0.265 g), potassium carbonate (1.12 mmol, 0.153 g), Cu_2O (0.06 mmol, 0.008 g) and Cu (0.06 mmol, 0.004 g) in DME (2 ml) was heated at 130°C overnight, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified over SiO_2 eluting with CH_2Cl_2/ MeOH mixtures affording 0.120 g (57% of yield) of the expected compound.

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

Example 30



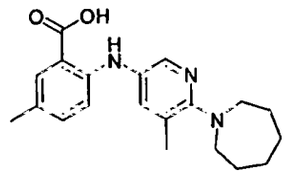
5-Methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0. 163 g, 47% of yield) following the procedure described in Example 9 starting with Intermediate 16 (1.06 mmol, 0.400 g) and piperidine (1.16 mmol, 0.115 ml).

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.43 - 1.78 (m, 6H), 2.07 - 2.30 (m, 6H), 2.74 - 3.11 (m, 4H), 6.92 (d, J=8.69 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.69, 2.15 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.73 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 326 [$(M+1)^+$, 100]

Example 31



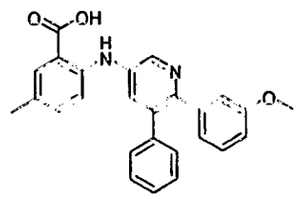
2-(6-(Azepan-1-yl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0. 089 g, 21% of yield) following the procedure described in Example 9 starting with Intermediate 16 (1.06 mmol, 0.400 g) and azepane (1.17 mmol, 0.132 g)

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.49 - 1.84 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.00 - 3.63 (m, 4H), 6.84 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.59, 1.95 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.73 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).

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

Example 32



2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.100 g, 29% of yield) following the procedure described in Example 7 (step A) starting with Intermediate 10 (0.81 mmol, 0.161 g) and Intermediate 7 (0.81 mmol, 0.223 g).

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

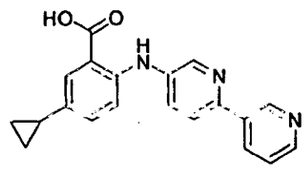
B. 2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.060 g, 64% of yield) following the procedure described in Example 7 (step B) starting with (0.23 mmol, 0.100 g) of ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.76-6.84 (m, 3H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.21-7.38 (m, 7H), 7.56-7.58 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.55-8.57 (d, 1H), 9.53 (bs, 1H).

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

Example 33



2-(2,3'-bipyridin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Methyl 2-(2,3'-bipyridin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

Obtained (0.067 g, 49% of yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 18 (0.45 mmol, 0.155 g) and pyridin-3-ylboronic acid (0.67 mmol, 0.082 g).

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

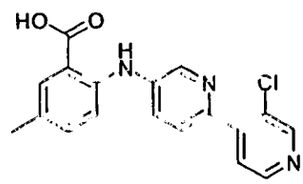
B. 2-(2,3'-bipyridin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (0.064 g, yield 79%) following the procedure described in Example 22 (step B) starting from methyl 2-(2,3'-bipyridin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate (0.067 g, 0.19mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.2 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.5 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.7 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 8.0 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.4 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.6 (m, 2H), 9.2 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

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

Example 34



2-(3'-chloro-2, 4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-butyl 2-(3'-chloro-2, 4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 15 (0.77 mmol, 0.28 g), 3-chloro-4-(tributylstannyl)pyridine (0.86 mmol, 0.345 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.08 mmol, 0.055 g) and CuI (0.16 mmol, 0.03 g) in dioxane (4 ml) was heated at 120°C for 18 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was extracted between water and ethyl acetate. The organic phase was evaporated and the crude residue was purified over a SiO_2 eluting with dichloromethane/ methanol mixtures and affording 0.3 g (yield 98%) of the corresponding ester derivative.

ESI/MS (m/e, %): 396[$(M+1)^+$, 100].

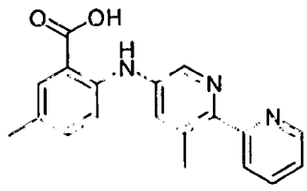
B. 2-(3'-Chloro-2, 4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

The solid residue obtained in step A was dissolved in 3 ml of trifluoroacetic acid and stirred for 1 hour at room temperature. The solvent was evaporated and the solid residue was triturated with an isopropyl ether/hexane mixture. The solid was filtered off affording 0.16 g (yield 62%) of the expected product.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.28 (s, 3H), 7.25 - 7.44 (m, 3H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 3H), 8.53 - 8.67 (m, 2H).

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

Example 35



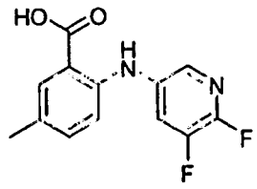
5-Methyl-2-(3-methyl-2,2'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid

To a solution of Intermediate 16 (1.07 mmol, 0.403 g) in DMF (7 ml) 2-(tributylstannyl)pyridine (1.56 mmol, 0.574 g) was added. Nitrogen was bubleled through and $Pd(PPh_3)_4$ (0.08 mmol, 0.091 g) was added. It was heated in the microwave at 120°C for 5h. It was allowed to cool dawn to room temperature and poured into water. It was extracted with ethyl acetate and the organic phase was washed with water and brine. It was dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified by column chromatography (SiO_2, hexane: ethyl acetate 1:1) affording 0.310 g (77% of yield) of the expected product.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.50 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.23 - 7.43 (m, 3H), 7.52 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.51 Hz, 2H), 8.39 (d, J=2.34 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.08 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

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

Example 36



2-(5,6-Difluoropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *tert*-butyl 2-(5, 6-difluoropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.13 g, yield 84%) following the procedure described in Example 7 (step A) starting with Intermediate 11 (0.48 mmol, 0.1 g) and 5-chloro-2,3-difluoropyridine (0.48 mmol, 0.072 g).

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

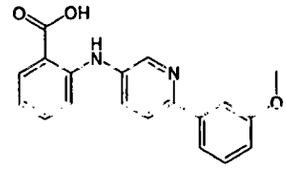
B. 2-(5, 6-difluoropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

The solid residue obtained in step A was dissolved in 0.78 ml of trifluoroacetic acid and stirred for 1 hour at room temperature. The solvent was evaporated and the solid residue was triturated with an isopropyl ether/hexane mixture. The solid was filtered off affording 0.01 g (yield 15%) of the expected product.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.32 (s, 3 H) 6.86 - 7.15 (m, 1 H) 7.37 - 7.68 (m, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 9.22 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 325 [$(M+1)^+$, 100].

Example 37



2-(6-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

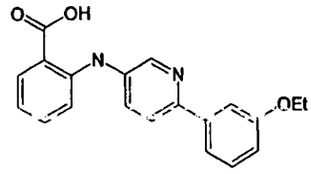
In a schlenck tube, a mixture of 5-bromo-2-(3-methoxyphenyl)pyridine (Intermediate 27, 0.91 mmol, 0.23 g), ethyl 2-aminobenzoate (Intermediate 33, 0.91 mmol, 0.15 g), BINAP (0.05 mmol, 0.028 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.05 mmol, 0.042 g) and NaO^tBu (1.82 mmol, 0.175 g) in toluene (4 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. The solvent

was evaporated and the solid residue was triturated with aqueous solution of 2N HCl and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified by flash chromatography over SiO_2 eluting with mixtures of hexane/ethyl acetate affording 0.078 g (yield 26%) of the expected compound.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.93 (s, 3H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.97-7-01 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.09-8.12 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.67 (bs, 1H).

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

Example 38



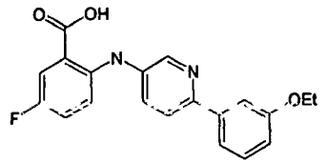
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.070 g, yield 19%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 54 (1.09 mmol, 0.180 g) and Intermediate 28 (1.09 mmol, 0.303 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.42-1.47 (t, 3H), 4.11-4.16 (q, 2H), 6.82-6.86 (t, 1H), 6.94-6.97 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.07-8.10 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.72 (bs, 1H).

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

Example 39



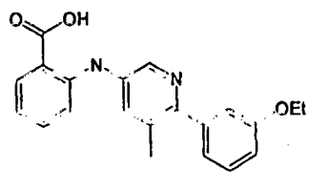
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-fluorobenzoic acid

Obtained (0.090 g, yield 43%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 53 (0.59 mmol, 0.100 g) and Intermediate 28 (0.59 mmol, 0.164 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.32-1.37 (t, 3H), 4.05-4.12 (q, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.90-7.93 (d, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 9.52 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Example 40



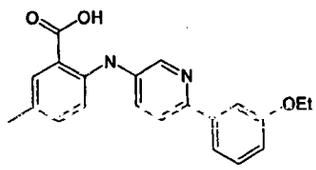
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.050 g, yield 20%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 54 (0.91 mmol, 0.165 g) and Intermediate 29 (0.91 mmol, 0.265 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.40-1.44 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.08-4.13 (q, 2H), 6.79-6.83 (t, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.79 (bs, 1H).

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

Example 41



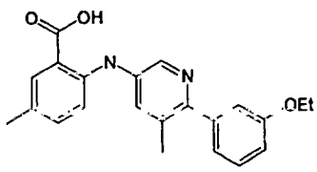
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.150 g, yield 51%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 55 (0.84 mmol, 0.150 g) and Intermediate 28 (0.91 mmol, 0.233 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

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

Example 42



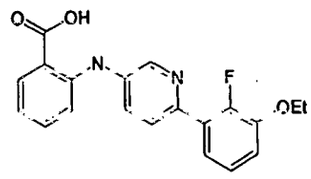
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.036 g, yield 18%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 55 (0.56 mmol, 0.100 g) and Intermediate 29 (0.56 mmol, 0.163 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.38-1.43 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.07-4.12 (q, 2H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.33-7.37 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.10 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363 [$(M+1)^+$, 100].

Example 43



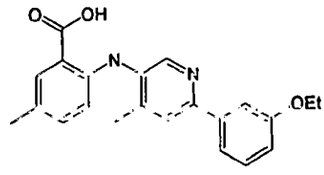
2-(6-(3-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.150 g, yield 46%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 54 (0.91 mmol, 0.165 g) and Intermediate 31 (0.91mmol, 0.269 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.49 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.32-7.49 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.63 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Example 44



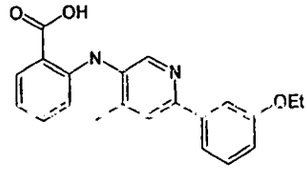
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.158 g, yield 78%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 55 (0.56 mmol, 0.100 g) and Intermediate 30 (0.56 mmol, 0.292 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.32-1.37 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.07-4.12 (q, 2H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.32-7.38 (t, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.47 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363[$(M+1)^+$, 100].

Example 45



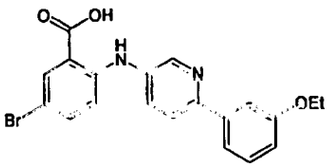
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.070 g, yield 33%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 54 (0.61 mmol, 0.100 g) and Intermediate 30 (0.61 mmol, 0.176 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43-1.48 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.12-4.19 (q, 2H), 6.77-6.82 (t, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.06-8.08 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.31 (bs, 1H).

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

Example 46



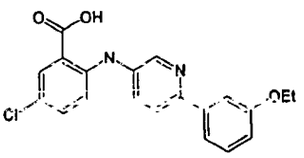
5-Bromo-2-(6-(3-ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.072 g, yield 40%) following the procedure described in Example 37 starting with methyl 2-amino-5-bromobenzoate (0.43 mmol, 0.100 g) and Intermediate 28 (0.43 mmol, 0.121 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): 1.30-1.34 (t, 3H), 3.98-4.05 (q, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.12-7.15 (d, 1H), 7.13-7.26 (t, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 413 [$(M+1)^+$, 100]; 415 [$(M+1)^+$, 97.4].

Example 47



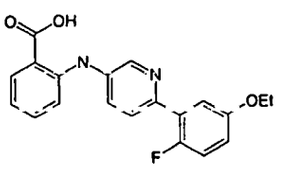
5-Chloro-2-(6-(3-ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.081 g, yield 41%) following the procedure described in Example 37 starting with methyl 2-amino-5-chlorobenzoate (0.54 mmol, 0.100 g) and Intermediate 28 (0.54 mmol, 0.150 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.32-1.37 (t, 3H), 4.05-4.13 (q, 2H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.26-7.28 (d, 1H), 7.33-7.39 (t, 1H), 7.44-7.47 (d, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.93-7.96 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.71 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): [369 $(M+1)^+$, 100; 371$(M+1)^+$, 32].

Example 48



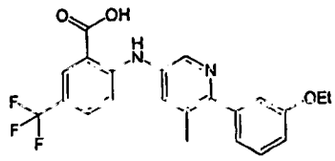
2-(6-(5-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.040 g, yield 19%) following the procedure described in Example 37 starting with Intermediate 54 (0.61 mmol, 0.100 g) and Intermediate 32 (0.61 mmol, 0.179 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.62 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)$^+$, 100].

Example 49



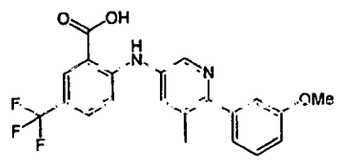
2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 29 (0.66 mmol, 0.194 g), Intermediate 59 (0.66 mmol, 0.155 g), BINAP (0.07 mmol, 0.041 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.03 mmol, 0.030 g) and NaO^tBu (1.66 mmol, 0.159 g) in toluene (4 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the solid residue was triturated with aqueous solution of 2N HCl and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was dissolved in ethanol (3 ml) and 0.2 ml of aqueous 2N NaOH were added and stirred at room temperature overnight. The solid residue was triturated with water, neutralised with aqueous solution of 2N HCl and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified by flash chromatography over SiO_2 eluting with mixtures of hexane/ethyl acetate affording 0.061 g (yield 21%) of the expected compound.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.31-1.35 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.02-4.06 (q, 2H), 6.91-6.94 (d, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.42 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 417 [(M+1)$^+$, 100].

Example 50



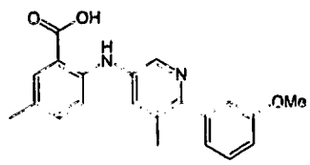
2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

Obtained (0.050 g, yield 27%) following the procedure described in Example 49 starting with Intermediate 59 (0.43 mmol, 0.100 g) and Intermediate 33 (0.43 mmol, 0.12 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.32 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.15 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [(M+1)$^+$, 100].

Example 51



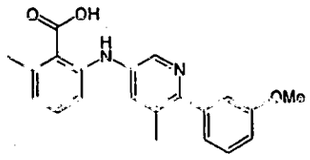
2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 33 (2.55 mmol, 0.71 g), Intermediate 55 (2.57 mmol, 0.46 g), BINAP (0.25 mmol, 0.158 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.13 mmol, 0.116 g) and NaO^tBu (6.35 mmol, 0.610 g) in toluene (20 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated, the solid residue was suspended in water, the pH was taken to 6.5 and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified by flash chromatography over SiO_2 eluting with mixtures of hexane/ethyl acetate affording 0.580 g (yield 65%) of the expected compound.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

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

Example 52



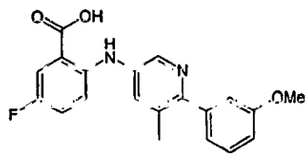
2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-6-methylbenzoic acid

Obtained (0.085 g, yield 32%) following the procedure described in Example 51 starting with Intermediate 56 (0.76 mmol, 0.212 g) and Intermediate 33 (0.76 mmol, 0.136 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.32-7.36 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

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

Example 53



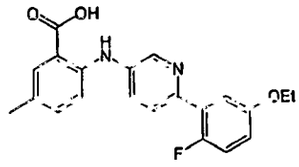
5-Fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.043 g, yield 22%) following the procedure described in Example 51 starting with Intermediate 53 (0.53 mmol, 0.148 g) and Intermediate 33 (0.53 mmol, 0.090 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.31 (s, 3H), 3.78 (S, 3H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.62-7.65 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Example 54



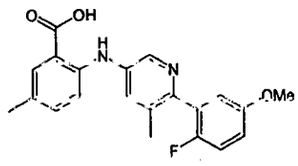
2-(6-(5-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.110 g, yield 37%) following the procedure described in Example 51 starting with Intermediate 55 (0.81 mmol, 0.240 g) and Intermediate 32 (0.82 mmol, 0.147 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.39 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.12 (q, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.64 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Example 55



2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 64 (0.14 mmol, 0.050 g), 2-fluoro-5-methoxyphenylboronic acid (0.14 mmol, 0.024 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0.01 mmol, 0.012 g) and Cs_2CO_3 (0.43 mmol, 0.140 g) in a 4:1 dioxane/water mixture (1.5 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified over a SCX cartridge eluting with MeOH:NH_3 10:1 and affording 0.048 g of the corresponding ester derivative.

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

B. 2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

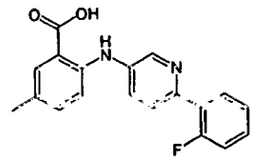
The solid residue obtained in step A was dissolved in 2 ml of ethanol and 0.150 ml of aqueous solution 2N NaOH were added. The mixture was heated at 60°C for 2 hours, the solvent was evaporated and the solid obtained was suspended in water. The pH was taken to 6.5 and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified over a SCX

cartridge eluting with MeOH/NH_3 10:1 affording 0.030 g (yield 67%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Example 56



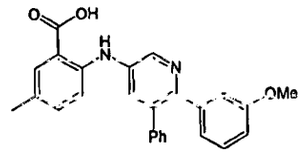
2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.08 g, yield 28%) following the procedure described in Example 51 starting with Intermediate 55 (0.85 mmol, 0.213 g) and Intermediate 34 (0.0.85 mmol, 0.140 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (s, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.58 (s, 1H).

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

Example 57



2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 10 (0.81 mmol, 0.161 g), Intermediate 7 (0.81 mmol, 0.223 g), Cs_2CO_3 (1.13 mmol, 0.369 g), xanthpos (0.16 mmol, 0.094 g) and $Pd_2(dba)_3$ (0.08 mmol, 0.074 g) in dioxane (3 ml) was heated at 110°C for 12 hours, under argon atmosphere. After filtration over celite, the solvent was evaporated and the crude mixture was purified over SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate affording 0.100 g (yield 28%) of the corresponding ester derivative.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.41-1.46 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.35-4.42 (q, 2H), 6.77-6.80 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.92-6.94 (d, 1H), 7.11-7.14 (s, 1H), 7.19-7.35 (m, 7H), 7.59-7.61 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

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

B. 2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

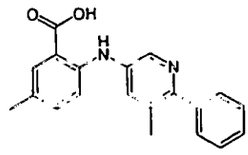
The solid residue obtained in step A was dissolved in ethanol (5 ml) and aqueous solution 2N NaOH (0.250 ml) was added. The mixture was heated at 60°C for 2 hours, the solvent

was evaporated and the solid obtained was suspended in water. The pH was taken to 6.5 and extracted with $CHCl_3$. The crude mixture was purified over a SiO_2 eluting with DCM/MeOH 2% affording 0.060 g (yield 63%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.75-6.84 (m, 2H), 7.09-7.15 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.60 (bs, 1H).

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

Example 58



5-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (1g, yield 57%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 10 (5.03 mmol, 1 g) and Intermediate 2 (5.05 mmol, 0.93 g).

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

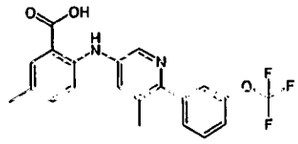
B. 5-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.51 g, yield 52%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate (1g, 3.18 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.39-7.56 (m, 6H), 7.82 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

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

Example 59



5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.083 g, yield 38%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 10 (0.50 mmol, 0.1 g) and Intermediate 41 (0.50 mmol, 0.135 g).

ESI/MS (m/e, %): 431 [$(M+1)^+$, 100].

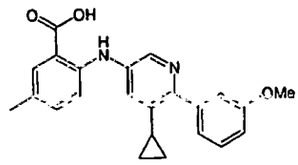
B. 5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.50 g, yield 64%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate (0.083g, 0.19 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.34 (s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [$(M+1)^+$, 100].

Example 60



2-(5-Cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(5-Cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.047 g, yield 27%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 10 (0.42 mmol, 0.082 g) and Intermediate 42 (0.42 mmol, 0.100 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.68-0.73 (m, 2H), 0.93-0.98 (m, 2H), 1.42-1.46 (t, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.35-4.42 (q, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 9.38 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [$(M+1)^+$, 100].

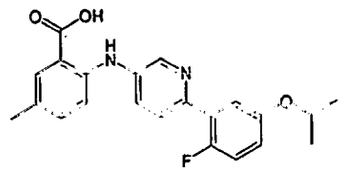
B. 2-(5-Cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.32 g, yield 73%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 2-(5-Cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.047g, 0.12 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0.72-0.76 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 6.93-6.96 (d, 1H), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.34-7.38 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 375 [$(M+1)^+$, 100].

Example 61



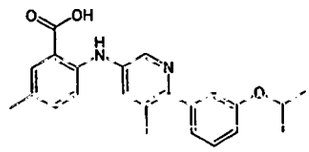
2-(6-(2-Fluoro-5-isopropoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.065 g, yield 17%) following the procedure described in Example 51 starting with Intermediate 55 (1 mmol, 0.180 g) and Intermediate 35 (1 mmol, 0.311 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.34-1.36 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.55-4.64 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.04-7.10 (t, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 381[$(M+1)^+$, 100].

Example 62



2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.204 g, yield 67%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 10 (0.76 mmol, 0.183 g) and Intermediate 43 (0.76 mmol, 0.150 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.34-1.36 (d, 6H), 1.41-1.45 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.34-4.41 (q, 2H), 4.57-4.65 (m, 1H), 6.89-6.92 (d, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.31-7.35 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 405 $(M+1)^+$, 100].

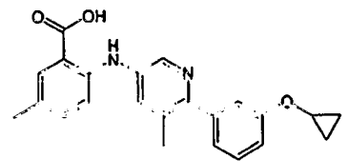
B. 2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.140 g, yield 73%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 2-(6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.204g, 0.50 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.26-1.28 (d, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.60-4.68 (m, 1H), 6.89-6.93 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.52 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 377 [$(M+1)^+$, 100].

Example 63



2-(6-(3-Cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Tert-butyl 2-(6-(3-cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

A mixture of Intermediate 16 (0.66 mmol, 0.250 g), Intermediate 25 (0.99 mmol, 0.257 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0.06 mmol, 0.075 g) and K_2CO_3 (2.32 mmol, 0.320 g) in DMF (7 ml) was heated at 130°C for 2 hours in a microwave oven. The mixture was filtered through celite and the solvent was evaporated. The crude mixture was purified over a SiO_2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures and affording 0.110 g (yield 92%) of the corresponding ester derivative.

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 0.74 - 0.79 (m, 2 H), 0.79 - 0.86 (m, 2 H), 1.62 (s, 9 H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.57 - 3.90 (m, 1H), 6.97 - 7.24 (m, 4H), 7.27 - 7.49 (m, 3H), 7.68 - 7.81 (m, 1H), 8.46 (d, *J*=2.34 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 431 [$(M+1)^+$, 92].

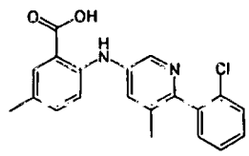
B. 2-(6-(3-Cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

The solid residue obtained in step A was dissolved in 1.5 ml of trifluoroacetic acid and stirred for 45 minutes at room temperature. The solvent was evaporated and the solid residue was tritured with a diethyl ether/hexane mixture. The solid was filtered off affording 0.093 g (yield 74%) of the expected product.

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 0.69 (m, 2H), 0.75 - 0.89 (m, H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.15 - 7.57 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 375 [$(M+1)^+$, 100].

Example 64



2-(6-(2-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Tert-butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.150 g, yield 95%) following the procedure described in Example 63 (step A) starting with Intermediate 16 (0.53 mmol, 0.200 g) and 2-chlorophenylboronic acid (0.79 mmol, 0.124 g).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):1.62 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.90 - 7.59 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8.45 (d, *J*=2.34 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).

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

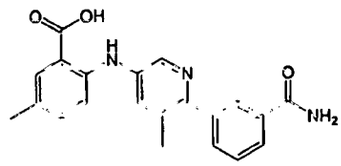
B. 2-(6-(2-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.088 g, yield 51%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.150 g, 0. 37 mmol).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2.10 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.16 - 7.70 (m, 6H), 7.70 - 7.89 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 9.56 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Example 65



2-(6-(3-Carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(3-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.210 g, yield 91%) following the procedure described in Example 63 (step A) starting with Intermediate 10 (0.60 mmol, 0.120 g) and Intermediate 44 (0.59 mmol, 0.135 g).

ESI/MS (m/e, %): 390 [$(M+1)^+$, 100].

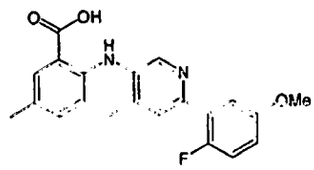
B. 2-(6-(3-Carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.140 g, yield 64%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with ethyl ethyl 2-(6-(3-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.235 g, 0.6 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 362 [$(M+1)^+$, 100].

Example 66



2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.150 g, yield 54%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 10 (0.76 mmol, 0.150 g) and Intermediate 46 (0.76 mmol, 0.175 g).

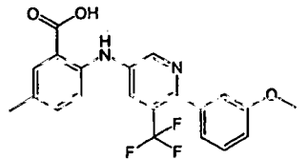
ESI/MS (m/e, %): 395 [$(M+1)^+$, 100].

B. 2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.076 g, yield 55%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 2-(6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.150 g, 0.38 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Example 67



2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.055 g, yield 43%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 10 (0.29 mmol, 0.058 g) and Intermediate 45 (0.29 mmol, 0.078 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.42-1.46 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.36-4.43 (q, 2H), 6.97-7.00 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08-7.11 (d, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 431 [$(M+1)^+$, 100].

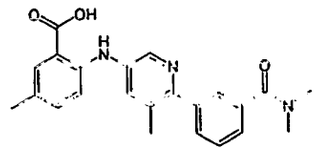
B. 2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.022 g, yield 42%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.055 g, 0.13 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.25 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [$(M+1)^+$, 100].

Example 68



2-(6-(3-(Dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(3-(dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.125 g, yield 40%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 10 (0.76 mmol, 0.150 g) and Intermediate 47 (0.76 mmol, 0.195 g).

ESI/MS (m/e, %): 418 [$(M+1)^+$, 100].

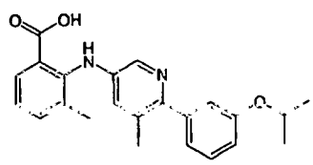
B. 2-(6-(3-(Dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.060 g, yield 50%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 2-(6-(3-(dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.125 g, 0.30 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 8.52 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 390 [$(M+1)^+$, 100].

Example 69



2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoic acid

A. Tert-butyl 2-(6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoate

Obtained (0.25 g, yield 94) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 62 (0.62 mmol, 0.197 g) and Intermediate 43 (0.62 mmol, 0.150 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.31 (d, 3 H), 1.34 (d, 3 H), 1.56 (s, 9 H), 2.12 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.33 - 4.71 (m, 1 H), 6.65 - 6.91 (m, 2 H), 6.98 - 7.13 (m, 3 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H), 7.82 (dd, *J*=7.81 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=2.73 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 433 [$(M+1)^+$, 90].

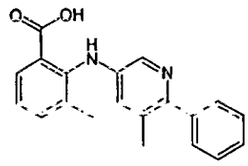
B. 2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoic acid

Obtained (0.092 g, yield 28%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 2-(6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoate (0.25 g, 0.65 mmol).

δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.28 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 4.53 - 4.78 (m, 1 H), 6.93 - 7.14 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=7.44 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.44 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 377 [$(M+1)^+$, 100].

Example 70



3-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. *Tert*-butyl 3-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.280 g, yield 90%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 62 (0.82 mmol, 0.260 g) and Intermediate 2 (0.81 mmol, 0.150 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.58 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.84 (d, *J*=2.73 Hz, 1H), 6.97 - 7.15 (m, *J*=7.61, 7.61 Hz, 1H), 7.28 - 7.58 (m, 6H), 7.86 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=2.73 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

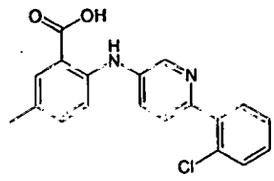
ESI/MS (m/e, %): 375 [$(M+1)^+$, 90].

B. 3-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.120 g, yield 42%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with *tert*-butyl 3-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate (0.25 g, 0.67 mmol).

δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 2.19 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.31 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 6H), 7.77 (d, J=6.65 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.74 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).

Example 71



2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Tert-butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.043 g, yield 43%) following the procedure described in Example 63 (step A) starting with Intermediate 15 (0.25 mmol, 0.090 g) and 2-chlorophenylboronic acid (0.37 mmol, 0.058 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.62 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

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

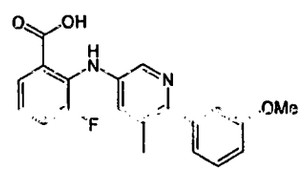
B. 2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.020 g, yield 54%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.042 g, 0. 11 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.27 (s, 3H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.56-8.58 (d, 1H), 9.58 (bs, 1H).

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

Example 72



3-Fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. *Tert*-butyl 3-fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino) benzoate

Obtained (0.310 g, yield 80%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 63 (0.91 mmol, 0.250 g) and Intermediate 48 (0.91 mmol, 0.195 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.60 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90-7.38 (m, 7H), 7.78 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 8.06 - 8.45 (m, 1H), 9.05 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 409 [$(M+1)^+$, 97].

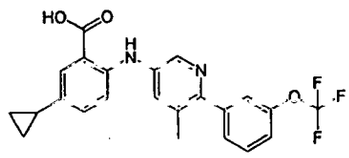
B. 3-Fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.258 g, yield 74%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with *tert*-butyl 3-fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino) benzoate (0.300 g, 0.73 mmol).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2.31 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.93 - 7.69 (m, 7H,) 7.81 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Example 73



5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.300 g, yield 99%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 9 (0.67 mmol, 0.150 g) and Intermediate 41 (0.67 mmol, 0.179 g).

ESI/MS (m/e, %): 457 [$(M+1)^+$, 100].

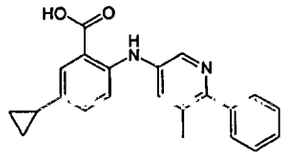
B. 5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.300 g, yield 68%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate (0.125 g, 0.30 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.63 (qd, 2H), 0.90 (qd, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 7.12 (dd, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 8.46 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 429 [$(M+1)^+$, 100].

Example 74



5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.245 g, yield 99%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 9 (0.67 mmol, 0.150 g) and Intermediate 2 (0.67 mmol, 0.123 g).

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

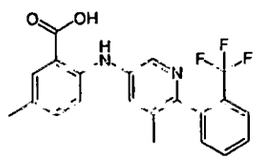
B. 5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.070 g, yield 29%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate (0.245 g, 0.67 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.63 (q, 2H), 0.90 (q, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38-7.58 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 345 [$(M+1)^+$, 100].

Example 75



5-Methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Tert-butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.032 g, yield 14%) following the procedure described in Example 63 (step A) starting with Intermediate 16 (0.53 mmol, 0.200 g) and 2-(trifluoromethyl)-phenyl boronic acid (0.53 mmol, 0.151 g).

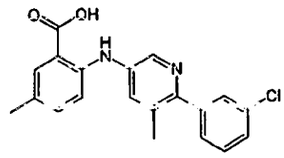
B. 5-Methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.016 g, yield 55%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate (0.032 g, 0.072 mmol).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2.01 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.46 (d, J=6.25 Hz, 1H), 7.59 - 8.02 (m, 5 H), 8.37 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)$^+$, 96].

Example 76



2-(6-(3-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Tert-butyl 2-(6-(3-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.165 g, yield 76%) following the procedure described in Example 63 (step A) starting with Intermediate 16 (0.53 mmol, 0.200 g) and 3-chlorophenylboronic acid (0.53 mmol, 0.124 g).

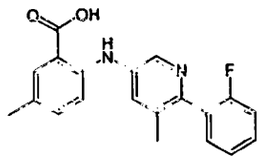
B. 2-(6-(3-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.118 g, yield 83%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 2-(6-(3-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.165 g, 0.40 mmol).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.23 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.83 (m, 7H), 8.43 (d, J=2.73 Hz, 1H), 9.53 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)$^+$, 94].

Example 77



2-(6-(2-Fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Tert-butyl 2-(6-(2-fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.310 g, yield 74%) following the procedure described in Example 63 (step A) starting with Intermediate 16 (1.06 mmol, 0.400 g) and 2-fluorophenylboronic acid (1.60 mmol, 0.224 g).

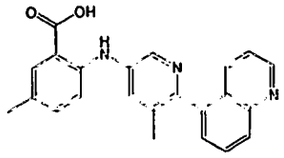
B. 2-(6-(2-Fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.262 g, yield 74%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 2-(6-(2-fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.310 g, 0. 79 mmol).

δ ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2.18 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.14 - 7.65 (m, 6H), 7.68 - 7.92 (m, 2H), 8.45 (d, J=2.34 Hz, 1H), 9.55 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 337 [$(M+1)^+$, 96].

Example 78



5-Methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

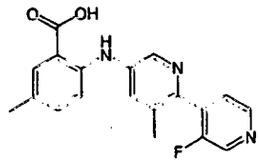
A. Tert-butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.683 g, yield 94%) following the procedure described in Example 63 (step A) starting with Intermediate 16 (1.46 mmol, 0.550 g) and quinolin-5-ylboronic acid (2.19 mmol, 0.378 g).

B. 5-Methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.562 g, yield 85%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate (0.583 g, 1.37 mmol).

Example 79



2-(3'-Fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Tert-butyl 2-(3'-fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 16 (1.46 mmol, 0.550 g), 3-fluoro-4-(tributylstannyl)pyridine (1.46 mmol, 0.564 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0.15 mmol, 0.120 g) and CuI (0.42 mmol, 0.080 g) in DMF (10 ml) was heated at 120°C for 4.5. The mixture was filtered through celite and the solvent was evaporated. The crude mixture was extracted between ethyl acetate and water. The organic phase was evaporated and the crude residue was purified over a SiO2 eluting with hexane/ethyl acetate mixtures and affording 0.360 g (yield 62%) of the corresponding ester derivative.

ESI/MS (m/e, %): 394 [$(M+1)^+$, 100].

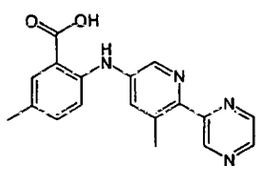
B. 2-(3'-Fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.291 g, yield 72%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 2-(3'-fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoate (0.351 g, 0.89 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.29 (s, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.65-8.67 (m, 2H).

ESI/MS (m/e, %): 322 [$(M+1)^+$, 100].

Example 80



5-Methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Tert-butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.100 g, yield 50%) following the procedure described in Example 79 (step A) starting with Intermediate 16 (0.53 mmol, 0.200 g) and 2-(tributylstannyl)pyrazine (0.53 mmol, 0.196 g).

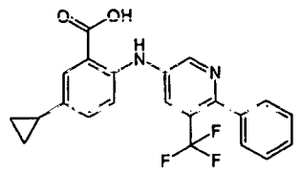
B. 5-Methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.048 g, yield 56%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate (0.100 g, 0.25 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.20 - 7.40 (m, 2H), 7.54 (dd, *J*=6.44, 4.88 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=4.68 Hz, 1H), 8.70 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 9.54 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 338 [$(M+1)^+$, 98].

Example 81



5-Cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.043 g, yield 28%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 9 (0.36 mmol, 0.080 g) and Intermediate 1 (0.43 mmol, 0.084 g).

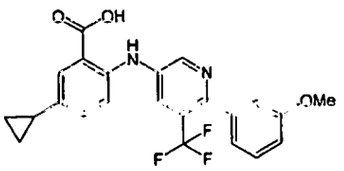
ESI/MS (m/e, %): 427 [$(M+1)^+$, 100].

B. 5-Cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.028 g, yield 70%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate (0.043 g, 0.10 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 399 [$(M+1)^+$, 100].

Example 82



5-Cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (0.518 g, yield 55%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 9 (1.1 mmol, 0.250 g) and Intermediate 45 (1.12 mmol, 0.300 g).

ESI/MS (m/e, %): 457 [$(M+1)^+$, 100].

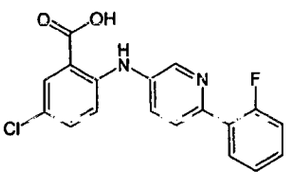
B. 5-Cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.070 g, yield 27%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate (0.518 g, 0.61 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.65 (q, 2H), 0.94 (q, 2H), 1.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.98-7.09 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.73 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 429 [$(M+1)^+$, 100].

Example 83



5-Chloro-2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

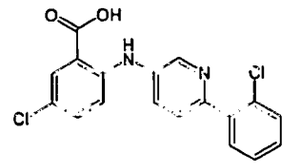
In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 65 (0.92 mmol, 0.300 g), 2-fluorophenyl boronic acid (1.10 mmol, 0.154 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0.06 mmol, 0.064 g) and K_2CO_3 (2.56 mmol, 0.354 g) in a toluene/methanol mixture (12.5 ml, 4:1) was heated at 80°C for 14 hours, under nitrogen atmosphere. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was evaporated. The crude mixture was purified over by

reverse phase using a water/acetonitril/methanol solvent gradient affording 0.157 g (yield 49%) of the expected product.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.4 (m, 5H), 7.9 (m, 4H), 8.7 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 13.6 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 343 [$(M+1)^+$, 100], 345 [$(M+1)^+$, 35]

Example 84



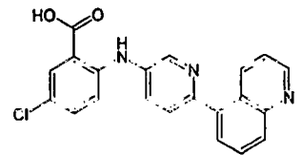
5-Chloro-2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.083 g, yield 29%) following the procedure described in Example 83 starting with Intermediate 65 (0.76 mmol, 0.250 g) and 2-chlorophenyl boronic (0.91 mmol, 0.143 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.3 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (m, 2 H), 7.7 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.8 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.6 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 9.7 (s, 1 H), 13.6 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 359 [$(M+1)^+$, 100], 361 [$(M+1)^+$, 60], 363 [$(M+1)^+$, 15]

Example 85



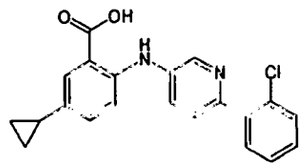
5-Chloro-2-(6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.160 g, yield 53%) following the procedure described in Example 83 starting with Intermediate 65 (0.76 mmol, 0.250 g) and quinolin-5-ylboronic acid (0.91 mmol, 0.158 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.4 (m, 2H), 7.6 (dd, J=8.6, 3.9 Hz, 1H), 7.7 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.8 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.1 (d, J=8.6 Hz, 1H, 8.6 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.7 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.9 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 376 [$(M+1)^+$, 100], 378 [$(M+1)^+$, 35]

Example 86



2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

Obtained (0.141 g, yield 62%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 9 (0.58 mmol, 0.130 g) and Intermediate 49 (0.58 mmol, 0.118 g).

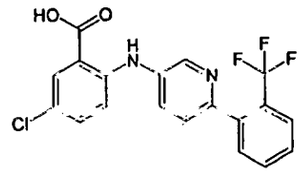
ESI/MS (m/e, %): 393 [$(M+1)^+$, 100].

B. 2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (0.051 g, yield 39%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate (0.141 g, 0.36 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 365 [$(M+1)^+$, 100].

Example 87



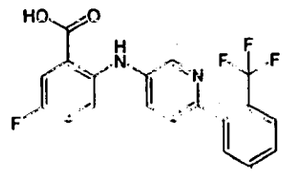
5-Chloro-2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.064 g, yield 21%) following the procedure described in Example 83 starting with Intermediate 65 (0.76 mmol, 0.250 g) and 2-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (0.83 mmol, 0.158 g). The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was evaporated and the solid obtained was washed with diethyl ether and methanol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.3 (m, 3H), 7.7 (m, 5H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 393 [$(M+1)^+$, 100], 395 [$(M+1)^+$, 35].

Example 88



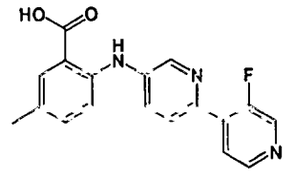
5-Fluoro-2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

In a schlenck tube, a mixture of Intermediate 52 (0.91 mmol, 0.200 g), 2-bromo-5-fluorobenzoic acid (0.94 mmol, 0.225 g), Cu (0.16 mmol, 0.010 g), Cu_2O (0.06 mmol, 0.009 g), K_2CO_3 (1.01 mmol, 0.140 g) in diethoxyethane (1.5 ml) was heated at 130°C for 14 hours, under nitrogen atmosphere. The crude mixture was diluted with water and ethyl acetate and filtered through celite. The organic phase was evaporated and the solid residue was purified by reverse phase using a water/acetonitril/methanol solvent gradient affording 0.092 g (yield 27%) of the expected product.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.4 (m, 2H), 7.4 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.6 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.5 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.6 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 377 [$(M+1)^+$, 100].

Example 89



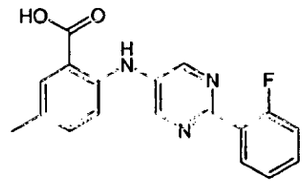
2-(3'-Fluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.082 g, yield 46%) following the procedure described in Example 51 starting with Intermediate 55 (0.56 mmol, 0.100 g) and Intermediate 37 (0.55 mmol, 0.253 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.27 (s, 3H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.86-7.89 (d, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.49-8.51 (d, 1H), 8.63-8.66 (m, 2H), 9.63 (bs, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 324 [$(M+1)^+$, 100].

Example 90



2-(2-(2-Fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. *Tert*-butyl 2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.138 g, yield 21%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 11 (1.41 mmol, 0.293 g) and Intermediate 39 (1.42 mmol, 0.466 g).

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

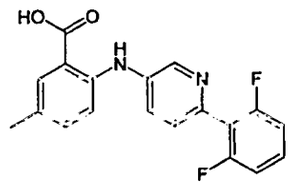
B. 2-(2-(2-Fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.060 g, yield 63%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with *tert*-butyl 2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate (0.138 g, 0.29 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.3 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.7 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 324 [$(M+1)^+$, 100].

Example 91



2-(6-(2,6-Difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(6-(2,6-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.133 g, yield 48%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 51 (0.76 mmol, 0.156 g) and Intermediate 10 (0.76 mmol, 0.150 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.41-1.46 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.35-4.42 (q, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.64-8.66 (d, 1H), 9.50 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 369 [$(M+1)^+$, 100].

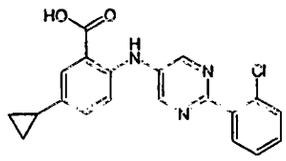
B. 2-(6-(2,6-Difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.080 g, yield 65%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with ethyl 2-(6-(2,6-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate (0.133 g, 0.36 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.25 (s, 3H), 7.14-7.32 (m, 4H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.71-7.72 (d, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 8.54-8.55 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 341 [$(M+1)^+$, 100].

Example 92



2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Methyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

Obtained (0.210 g, yield 72%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 23 (0.76 mmol, 0.202 g) and Intermediate 57 (0.75 mmol, 0.165 g).

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

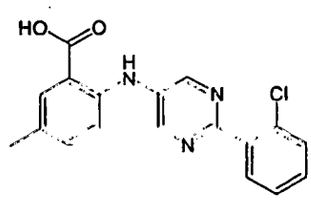
B. 2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (0.170 g, yield 81%) following the procedure described in Example 57 (step B) starting with methyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate (0.210 g, 0.55 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 7.8 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.9 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.0 (m, 2 H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (s, 2H), 10.0 (s, 1H), 13.8 (s, 1H).

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

Example 93



2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. tert-butyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (0.203 g, yield 69%) following the procedure described in Example 57 (step A) starting with Intermediate 23 (0.74 mmol, 0.200 g) and Intermediate 11 (0.75 mmol, 0.165 g).

ESI/MS (m/e, %):396 [$(M+1)^+$, 100], 398 [$(M+1)^+$, 35].

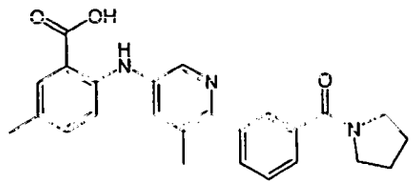
B. 2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.170 g, yield 97%) following the procedure described in Example 63 (step B) starting with tert-butyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate (0.203 g, 0.51 mmol).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 2.3 (s, 3H), 7.3 (d, J=3.9 Hz, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %):340 [$(M+1)^+$, 100], 342 [$(M+1)^+$, 35].

Example 94



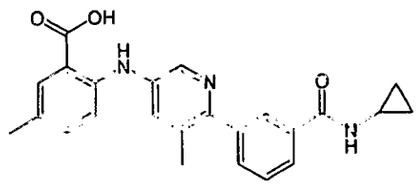
5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.050 g, yield 39%) following the procedure described in Example 83 starting with Intermediate 67 (0.31 mmol, 0.100 g) and 3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenylboronic acid (0.37 mmol, 0.082 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0.59 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 402 [$(M+1)^+$, 100].

Example 95



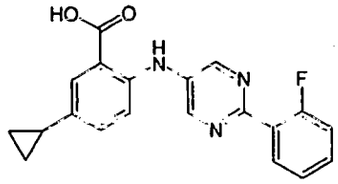
2-(6-(3-(Cyclopropylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (0.055 g, yield 44%) following the procedure described in Example 83 starting with Intermediate 67 (0.31 mmol, 0.100 g) and 3-(cyclopropylcarbamoyl)phenylboronic acid (0.38 mmol, 0.077 g).

δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.84 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 416 [$(M+1)^+$, 100].

Example 96



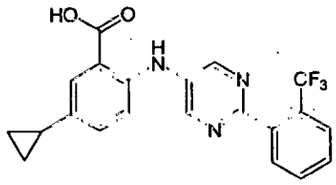
5-Cyclopropyl-2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.140 g, yield 39%) following the procedure described in Example 88 starting with Intermediate 39 (1.01 mmol, 0.255 g) and Intermediate 8 (1.47 mmol, 0.261 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.6 (d, J=5.1 Hz, 2H), 0.9 (d, J=8.2 Hz, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.2 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.0 (t, J=7.8 Hz, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H) 13.2 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 350 [$(M+1)^+$, 100].

Example 97



5-cyclopropyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

A. Methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate

Obtained (0.290 g, 34% yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 (1.89 mmol, 0.660 g) and 3-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (2.89 mmol, 0.550 g).

ESI/MS (m/e, %): 414 [(M+1)+, 100]

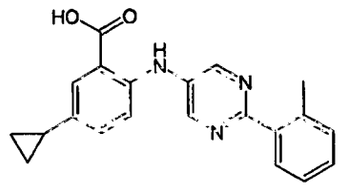
B. 5-cyclopropyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (0.167 g, yield 63%) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate (0.290 g, 0.64 mmol).

$_1$H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.8 (m, 5 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)

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

Example 98



5-Cyclopropyl-2-(2-*o*-tolylpyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

A. Methyl 5-cyclopropyl-2-(2-*o*-tolylpyrimidin-5-ylamino)benzoate

Obtained (34% yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 and *o*-tolylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 360 [(M+1)+, 100]

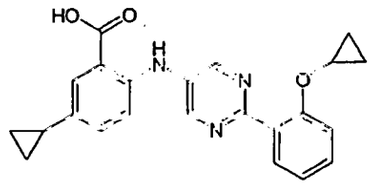
B. 5-Cyclopropyl-2-(2-*o*-tolylpyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (77% yield) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 5-cyclopropyl-2-(2-*o*-tolylpyrimidin-5-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (s, 1 H) 2.5 (s, 3 H) 7.2 (m, 5 H) 7.7 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)

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

Example 99



2-(2-(2-Cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Methyl 2-(2-(2-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

Obtained (72% yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 and intermediate 69.

ESI/MS (m/e, %): 402 [(M+1)+, 100]

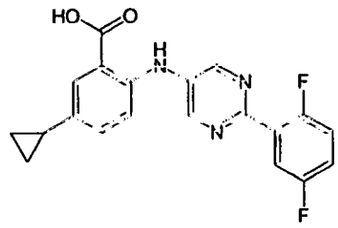
B. 2-(2-(2-Cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Obtained (75% yield) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 2-(2-(2-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.9 (m, 8 H) 1.9 (m, 1 H) 3.9 (s, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 2 H) 7.6 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 388 [(M+1)+, 100]

Example 100



5-Cyclopropyl-2-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

A. Methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate

Obtained (62% yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 and 2,5-difluorophenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 382 [(M+1)+, 100]

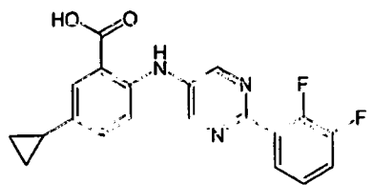
B. 5-Cyclopropyl-2-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (88% yield) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (d, *J*=6.7 Hz, 2 H) 1.9 (s, 1 H) 7.3 (m, 4 H) 7.7 (m, 2 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H) 13.3 (s, 1 H)

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

Example 101



5-cyclopropyl-2-(2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

A. Methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate

Obtained (71% yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 and 2,3-difluorophenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 382 [(M+1)+, 100]

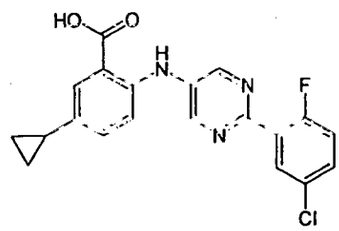
B. 5-Cyclopropyl-2-(2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (93% yield) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)

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

Example 102



2-(2-(5-Chloro-2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

A. Methyl 2-(2-(5-chloro-2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

Obtained (70% yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 and 5-chloro-2-fluorophenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 398 [(M+1)$^+$, 100], 400 [(M+1)$^+$, 35].

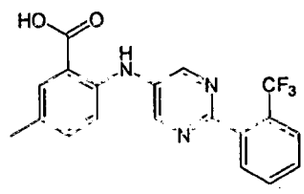
B. 2-(2-(5-chloro-2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic

Obtained (45% yield) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 2-(2-(5-chloro-2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate.

$_1$H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.0 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H) 13.3 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 384 [$(M+1)^+$, 100], 386 [$(M+1)^+$, 35].

Example 103



5-Methyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

A. tert-Butyl 5-methyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate

Obtained (86% yield) following the procedure described in example 7 starting with Intermediate 11 and intermediate 74.

ESI/MS (m/e, %): 388 [$(M+1)^+$, 100].

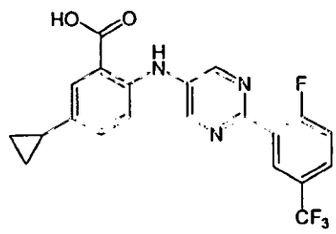
B. 5-Methyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (88% yield) following the procedure described in example 36 (step B) starting from tert-butyl 5-methyl-2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (dd, *J*=7.8, 3.7 Hz, 1 H) 7.8 (s, 3 H) 7.9 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.6 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 374 [$(M+1)^+$, 100].

Example 104



5-Cyclopropyl-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

A. Methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate

Obtained (47% yield) following the procedure described in Example 22 (step A) starting with Intermediate 17 and 2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 404 [$(M+1)^+$, 100].

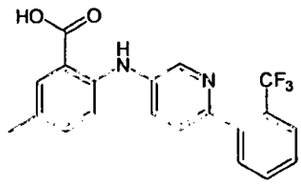
B. 5-Cyclopropyl-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

Obtained (44% yield) following the procedure described in example 22 (step B) starting from methyl 5-cyclopropyl-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.9 (dd, J=5.5, 3.5 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 8.9 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H) 13.3 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 418 [$(M+1)^+$, 100].

Example 105



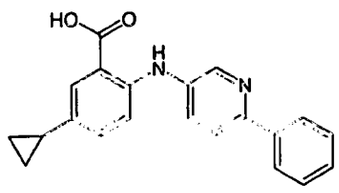
5-Methyl-2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (9% yield) following the procedure described in example 1, starting from intermediate 52 and 2-chloro-5-methylbenzoic acid.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.6 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 7.9 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H).

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

Example 106



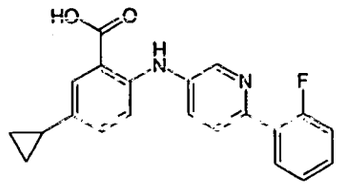
5-Cyclopropyl-2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (44% yield) following the procedure described in example 1, starting from intermediate 70 and intermediate 12.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (q, J=6.0 Hz, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.4 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.4 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 7.7 (m, 2 H) 7.9 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 8.5 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

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

Example 107



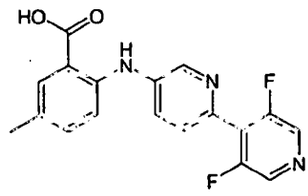
5-Cyclopropyl-2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (14% yield) following the procedure described in example 1, starting from intermediate 50 and intermediate 12.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 7.7 (m, 3 H) 7.9 (m, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

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

Example 108



2-(3',5'-Difluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. Ethyl 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (29% yield) following the procedure described in Example 7 (step A) starting with Intermediate 10 and Intermediate 71.

ESI/MS (m/e, %): 370 [$(M+1)^+$, 100].

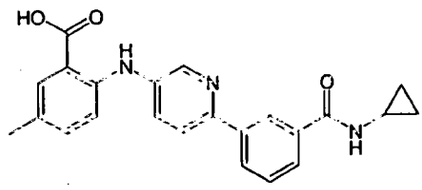
B. 2-(3',5'-Difluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (51% yield) following the procedure described in example 21 (step B) starting from ethyl 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoate.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.6 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.7 (m, 2 H)

ESI/MS (m/e, %): 342 [$(M+1)^+$, 100].

Example 109



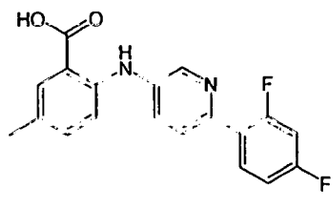
2-(6-(3-(Cyclopropylcarbamoyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (59% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 13 and 3-(cyclopropylcarbamoyl)phenylboronic acid.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.6 (m, 2 H) 0.7 (m, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.9 (m, 1 H) 7.3 (s, 2 H) 7.5 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.0 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 8.6 (s, 2 H) 9.7 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 388 [$(M+1)^+$, 100].

Example 110



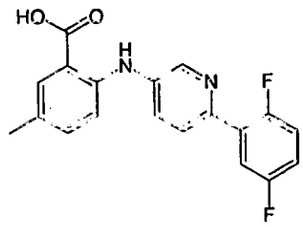
2-(6-(2,4-Difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (45% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 13 and 2,4-difluorophenylboronic acid.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 4 H) 7.7 (m, 3 H) 8.0 (m, 1 H) 8.6 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H) 13.2 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)$^+$, 100].

Example 111



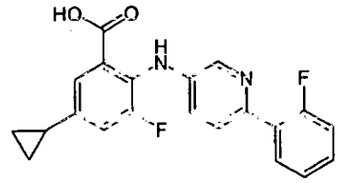
2-(6-(2,5-Difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (33% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 13 and 2,5-difluorophenylboronic acid.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.4 (m, 4 H) 7.8 (m, 4 H) 8.6 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)$^+$, 100].

Example 112



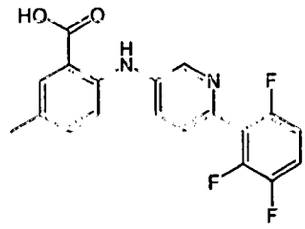
5-Cyclopropyl-3-fluoro-2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (22% yield) following the procedure described in example 1, starting from intermediate 50 and intermediate 72.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.7 (m, 2 H) 1.0 (m, 2 H) 2.0 (m, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (dd, *J*=8.8, 2.1 Hz, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.3 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1)$^+$, 100].

Example 113



5-methyl-2-(6-(2,3,6-trifluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. tert-Butyl 5-methyl-2-(6-(2,3,6-trifluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (93% yield) following the procedure described in intermediate 51, starting from intermediate 15 and 1,2,4-trifluorobenzene.

ESI/MS (m/e, %): 415 [$(M+1)^+$, 100].

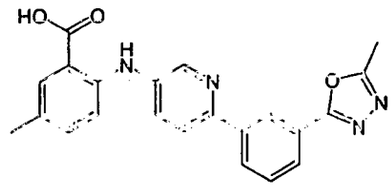
B. 5-methyl-2-(6-(2,3,6-trifluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (66% yield) following the procedure described in example 36 (step B) starting from tert-butyl 5-methyl-2-(6-(2,3,6-trifluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 8.6 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

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

Example 114



5-methyl-2-(6-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. tert-Butyl 5-methyl-2-(6-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (74% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 15 and intermediate 73.

ESI/MS (m/e, %): 443 [(M+1)$^+$, 100].

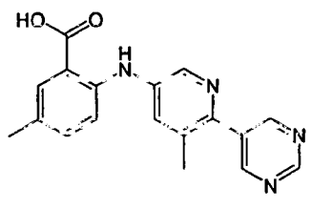
B. 5-methyl-2-(6-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (74% yield) following the procedure described in example 36 (step B) starting from tert-butyl 5-methyl-2-(6-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 2.6 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.6 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)$^+$, 100].

Example 115



5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

A. tert-Butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate

Obtained (64% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 16 and pyrimidin-5-ylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1)$^+$, 100].

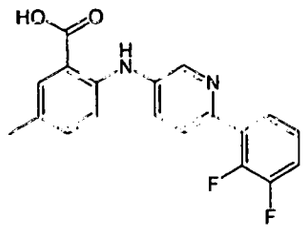
B. 5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Obtained (89% yield) following the procedure described in example 36 (step B) starting from tert-butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.5 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.0 (s, 2 H) 9.2 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H)

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

Example 116



2-(6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. tert-Butyl 2-(6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (85% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 15 and 2,3-difluorophenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 397 [$(M+1)^+$, 100].

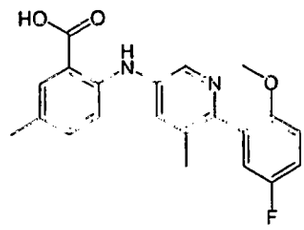
B. 2-(6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (73% yield) following the procedure described in example 36 (step B) starting from tert-butyl 2-(6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (m, 4 H) 8.6 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 341 [$(M+1)^+$, 100].

Example 117



2-(6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. tert-Butyl 2-(6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

Obtained (78% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 16 and 5-fluoro-2-methoxyphenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 423 [$(M+1)^+$, 100].

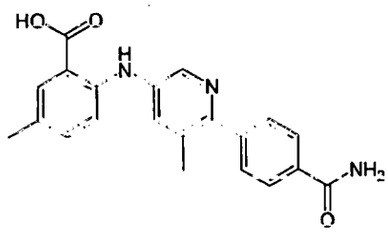
B. 2-(6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (77% yield) following the procedure described in example 36 (step B) starting from tert-butyl 2-(6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.1 (s, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 7.2 (m, 2 H) 7.3 (m, 3 H) 7.8 (m, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Example 118



2-(6-(4-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

A. 2-(6-(4-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (62% yield) following the procedure described in Example 4 starting with Intermediate 16 and 4-carbamoylphenylboronic acid.

ESI/MS (m/e, %): 418 [$(M+1)^+$, 100].

B. 2-(6-(4-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Obtained (78% yield) following the procedure described in example 36 (step B) starting from tert-butyl 2-(6-(4-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.3 (s, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.7 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.1 (s, 1 H) 8.5 (d, J=2.3 Hz, 2 H) 9.5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 362 [$(M+1)^+$, 100].

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

Inhibition of human DHODH activity assay

DHODH activity and its inhibition were studied using a chromogen reduction assay with DCIP (2,6-dichlorophenol-indophenol). The substrate oxidation (Dihydroorotate, L-DHO),

as well as cosubstrate reduction (coenzyme Q, CoQ) is coupled to the chromogen reduction, hence enzymatic activity results in a loss of chromogen absorbance at 600 nm. Enzyme extracts (8 µl, ~1.5 µg of human protein) were incubated in 96-well plates. The assay mixture (200 µl) contained 200 µM CoQD, 100 µM L-DHO, 120 µM DCIP in the assay buffer (100 mM HEPES pH 8.0, 150 mM NaCl, 10% Glicerol, 0.05% Triton X-100) and 2 µl of test compound. The compounds were dissolved in DMSO at a stock concentration of 1 mM, and tested at different concentrations varying from 10 µM to 1 pM to calculate an IC_{50} (concentration of inhibitor required for 50% of inhibition).

The reaction was initiated by adding the enzyme and then incubated for 10 min at room temperature before measuring DCIP reduction by counting a decrease in absorbance at 600 nm using standard instrumentation (Spectramax).

All reactions were carried out in duplicate and graphs, determining IC_{50} values for each compound, were plotted using the ABase software.

Table 1 shows the activities in human DHODH inhibition assay of some compounds of the present invention showing that these compounds are potent DHODH inhibitors.

Example	hDHODH IC_{50} (nM)
1	105
4	98
6	57
7	49
8	18
14	57
15	113
18	62
19	10
22	114
25	28
30	41
31	119
34	109
41	190
42	30
44	78

50	138
51	21
54	19
56	91
58	53
61	28
62	11
64	14
65	190
66	97
67	12
68	33
71	32
73	5
74	6
75	20
76	10
77	5
79	37
81	2
82	7
84	145
86	4
89	90
91	19
92	3
93	57
94	9
95	12
96	10
97	9
98	12
100	38
104	21

107	8
110	146
113	77
117	46

Functional assay: Inhibition of lymphocyte proliferation

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of healthy volunteers were prepared using Ficoll density centrifugation. Cells were seeded at $1x10^5$ cells per well in 96 well flat bottom plates in RPMI 1640 supplemented with 5% fetal bovine serum, 2mM L-glutamine and penicillin/streptomycin. Then, PBMC were activated with 1µg/ml phytohaemagglutinin (PHA, Sigma) and incubated with a dilution series of different concentrations of test compounds for 3 days. After this period, cells were pulsed with 0.5□Ci per well of tritiated thymidine and incubated overnight. Next, the cultures are harvested on filter papers and counted with a B-counter. The IC_{50} value for each compound was calculated from the dose response curves.

The compounds of the invention that have been tested using this Assay had an IC_{50} of less than 10µM. Preferred compounds of the invention had IC_{50} of less than 4µM, preferably lower than 2µM, most preferably lower than 1µM.

As shown by these results, the compounds of the invention effectively inhibit DHODH thereby inhibiting the proliferation of cells with high turnover, in particular lymphocytes.

The azabiphenylaminobenzoic acid derivatives of the invention are useful in the treatment or prevention of diseases known to be susceptible to improvement by treatment with inhibitor of the dihydroorotate dehydrogenase. Such diseases include but are not limited to rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis.

Accordingly, the azabiphenylaminobenzoic acid derivatives of the invention and pharmaceutical compositions comprising such compound and/or salts thereof may be used in a method of treatment of disorders of the human or animal body which comprises administering to a subject requiring such treatment an effective amount of azabiphenylaminobenzoic acid derivative of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The azabiphenylaminobenzoic acid derivatives of the invention may also be combined with other active compounds in the treatment of diseases known to be susceptible to improvement by treatment with an inhibitor of the dihydroorotate dehydrogenase.

The combinations of the invention can optionally comprise one or more additional active substances which are known to be useful in the treatment of autoimmune diseases, immune and inflammatory diseases, destructive bone disorders, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, viral diseases, and infectious diseases such as (a) Anti-TNF-alpha monoclonal antibodies such as Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab and AME-527 from Applied Molecular Evolution, (b) Antimetabolite compounds such as Mizoribine, Cyclophosphamide and Azathiopirine, (c) Calcineurin (PP-2B) Inhibitors / INS Expression Inhibitors such as cyclosporine A, Tacrolimus and ISA-247 from Isotechnika, (d) Cyclooxygenase Inhibitors such as Aceclofenac, Diclofenac, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Cimicoxib and LAS-34475 from Laboratorios Almirall, S.A., (e) TNF-alpha Antagonists such as Etanercept, Lenercept, Onercept and Pegsunercept, (f) NF-kappaB (NFKB) Activation Inhibitors such as Sulfasalazine and Iguratimod, (g) IL-1 Receptor Antagonists such as Anakinra and AMG-719 from Amgen, (h) Dihydrofolate Reductase (DHFR) Inhibitors such as Methrotexate, Aminopterin and CH-1504 from Chelsea, (i) Inhibitors of Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase (IMPDH) such as Mizoribine, Ribavirin, Tiazofurin, Amitivir, Mycophenolate mofetil, Ribamidine and Merimepodib, (j) Glucocorticoids such as Prednisolone, Methylprednisolone, Dexamethasone, Cortisol, Hydrocortisone, Triamcinolone acetonide, Fluocinolone acetonide, Fluocinonide, Clocortolone pivalate, Hydrocortisone aceponate, Methylprednisolone suleptanate, Betamethasone butyrate propionate, Deltacortisone, Deltadehydrocortisone, Prednisone, Dexamethasone sodium phosphate, Triamcinolone, Betamethasone valerate, Betamethasone, Hydrocortisone sodium succinate, Prednisolone sodium phosphate, Hydrocortisone probutate and Difluprednate, (k) Anti-CD20 monoclonal antibodies such as Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab and TRU-015 from Trubion Pharmaceuticals, (l) B-targeted cell therapies such as BLYSS, BAFF, TACI-Ig and APRIL, (m) p38 Inhibitors such as AMG-548 (from Amgen), ARRY-797 (from Array Biopharma), Chlormethiazole edisylate, Doramapimod, PS-540446, BMS-582949 (from BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (all from GlaxoSmithKline), KC-706 (from Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (all from Leo), SC-

80036, SD-06, PH-797804 (all from Pfizer), RWJ-67657 (from R.W. Johnson), RO-3201195,, RO-4402257 (all from Roche), AVE-9940 (from Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (all from Scios), TA-5493 (from Tanabe Seiyaku), and VX-745, VX-702 (all from Vertex) and the compounds claimed or described in Spanish patent applications numbers P200600396 and P200602174, (n) Jak3 Inhibitors such as CP690550 from Pfizer, R-348 (o) Syk inhibitors such as R-112, R-406 and R-788 all from Rigel, (p) MEK inhibitors such as ARRY-142886, ARRY-438162(all from Array Biopharma), AZD-6244(from AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901(all from Pfizer), AR-119, AS703026 (q) P2X7 receptor antagonist such as AZD-9056 from AstraZeneca, (r) S1P1 agonists such as Fingolimod, CS-0777 from Sankyo and R-3477 from Actelion, ONO-4641, and KRP-203 from Novartis, (s) Anti-CD49 monoclonal antibodies such as Natalizumab, (t) Integrin Inhibitors such as Cilengitide, Firategrast, Valategrast hydrochloride, SB-273005, SB-683698 (all from Glaxo), HMR-1031 from Sanofi-Aventis, R-1295 from Roche, BMS-587101 from BMS and CDP-323 from UCB Celltech, (u) Anti-CD88 monoclonal antibodies such as Eculizumab and Pexelizumab, (v) IL-6 receptor antagonist such as CBP-1011 from InKine and C-326 from Amgen, (w) Anti IL-6 monoclonal antibodies such as Elsilimomab, CNTO-328 from Centocor and VX-30 from Vaccinex, (x) Anti-CD152 monoclonal antibodies such as Ipilimumab and Ticilimumab, (y) Fusion proteins comprising the extracellular domain of human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) linked to portions of human immunoglobulin G1 such as Abatacept, (z) Agents useful in the treatment of bone disorders such as Bisphophonates such as Tiludronate disodium, Clodronate disodium, Disodium pamidronate, Etidronate disodium, Xydiphone (K,Na salt), Alendronate sodium, Neridronate, Dimethyl-APD, Olpadronic acid sodium salt, Minodronic acid, Apomine, Ibandronate sodium hydrate and Risedronate sodium, (aa) VEGF Try kinase inhibitors such as Pegaptanib octasodium, Vatalanib succinate, Sorafenib, Vandetanib, Sunitinib malate, Cediranib, Pazopanib hydrochloride and AE-941 from AEterna Zentaris, (bb) Other compounds efficacious in autoimmune diseases such as Gold salts, hydroxycloroquinine, Penicilamine, K-832, SMP114 and AD452, (cc) Purine-Nucleoside phosphorylase inhibitors such as Forodesine hydrochloride, R-3421 from Albert Einstein College of Medicine, CI-972 and CI-1000 both from Pfizer, (dd) Anti-RANKL monoclonal antibodies such as Denosumab, (ee) Anti-CD25 monoclonal antibodies such as Inolimomab, Daclixiimab, Basiliximab and LMB-2 from the US National Cancer Institute, (ff) Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors such as Divalproex sodium, Acetyldinaline, Depsipeptide, Sodium butyrate, Sodium phenylbutyrate, Vorinostat, MS-27-275 from Mitsui, Valproic acid, Pyroxamide, Tributyrin, PX-105684 from TopoTarget,

MG-0103 from MethylGene, G2M-777 from TopoTarget and CG-781 from Celera and (gg) Anti colony-stimulating factor (GM-CSF) monoclonal antibodies such as KB-002 from KaloBios.

When azabiphenylaminobenzoic acid derivatives of the invention are used for the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis it may be advantageous to use them in combination with other active compounds known to be useful in the treatment of such diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis.

Particularly preferred actives to be combined with the azabiphenylaminobenzoic acid derivatives of the invention for treating or preventing rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis or sarcoidosis are (a) Anti-TNF-alpha monoclonal antibodies such as Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab and AME-527 from Applied Molecular Evolution, (b)TNF-alpha Antagonists such as Etanercept, Lenercept, Onercept and Pegsunercept, (c) Calcineurin (PP-2B) Inhibitors / INS Expression Inhibitors such as cyclosporine A, Tacrolimus and ISA-247 from Isotechnika, (d) IL-1 Receptor Antagonists such as Anakinra and AMG-719 from Amgen, (e) Anti-CD20 monoclonal antibodies such as Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab and TRU-015 from Trubion Pharmaceuticals, (f) p38 Inhibitors such as AMG-548 (from Amgen), ARRY-797 (from Array Biopharma), Chlormethiazole edisylate, Doramapimod, PS-540446, BMS-582949 (from BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (all from GlaxoSmithKline), KC-706 (from Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (all from Leo), SC-80036, SD-06, PH-797804 (all from Pfizer), RWJ-67657 (from R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (all from Roche), AVE-9940 (from Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (all from Scios), TA-5493 (from Tanabe Seiyaku), and VX-745, VX-702 (all from Vertex) and the compounds claimed or described in Spanish patent applications numbers P200600396 and P200602174, (g) NF-kappaB (NFKB) Activation Inhibitors such as Sulfasalazine and Iguratimod and (h) Dihydrofolate Reductase (DHFR) Inhibitors such as Methrotexate, Aminopterin and CH-1504 from Chelsea.

The combinations of the invention may be used in the treatment of disorders which are susceptible to amelioration by inhibition of the dihydroorotate dehydrogenase. Thus, the present application encompasses methods of treatment of these disorders, as well as the use of the combinations of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of these disorders.

Preferred examples of such disorders are rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis, more preferably rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and most preferably rheumatoid arthritis.

The active compounds in the combinations of the invention may be administered by any suitable route, depending on the nature of the disorder to be treated, e.g. orally (as syrups, tablets, capsules, lozenges, controlled-release preparations, fast-dissolving preparations, etc); topically (as creams, ointments, lotions, nasal sprays or aerosols, etc); by injection (subcutaneous, intradermic, intramuscular, intravenous, etc.) or by inhalation (as a dry powder, a solution, a dispersion, etc).

The active compounds in the combination, i.e. the inhibitor of the dihydroorotate dehydrogenase of the invention, and the other optional active compounds may be administered together in the same pharmaceutical composition or in different compositions intended for separate, simultaneous, concomitant or sequential administration by the same or a different route.

One execution of the present invention consists of a kit of parts comprising an inhibitor of the dihydroorotate dehydrogenase of the invention together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with another active compound useful in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis.

Another execution of the present invention consists of a package comprising an inhibitor of the dihydroorotate dehydrogenase of formula (I) and another active compound useful in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple

sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis.

The pharmaceutical formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil- in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil, glycerine or water with flavouring or colouring agent.

Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, talc, gelatine, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, lubricating, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatine capsule. Where the composition is in the form of a soft gelatine capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatine capsule.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 2µg and 150 µg of each therapeutically active ingredient. Alternatively, the active ingredient (s) may be presented without excipients.

Typical compositions for nasal delivery include those mentioned above for inhalation and further include non-pressurized compositions in the form of a solution or suspension in an inert vehicle such as water optionally in combination with conventional excipients such as buffers, anti-microbials, tonicity modifying agents and viscosity modifying agents which may be administered by nasal pump.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.
The amount of each active which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular active, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated.

Effective doses are normally in the range of 2-2000 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day. Preferably, the active ingredients are administered once or twice a day.

When combinations of actives are used, it is contemplated that all active agents would be administered at the same time, or very close in time. Alternatively, one or two actives could be taken in the morning and the other (s) later in the day. Or in another scenario, one or two actives could be taken twice daily and the other (s) once daily, either at the same time as one of the twice-a-day dosing occurred, or separately. Preferably at least

two, and more preferably all, of the actives would be taken together at the same time. Preferably, at least two, and more preferably all actives would be administered as an admixture.

The following preparations forms are cited as formulation examples:

COMPOSITION EXAMPLE 1

50,000 capsules, each containing 100 mg of 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino) benzoic acid (active ingredient), were prepared according to the following formulation:

Active ingredient	5 Kg
Lactose monohydrate	10 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg
Corn starch	1 Kg
Magnesium stearate	0.2 Kg

Procedure

The above ingredients were sieved through a 60 mesh sieve, and were loaded into a suitable mixer and filled into 50,000 gelatine capsules.

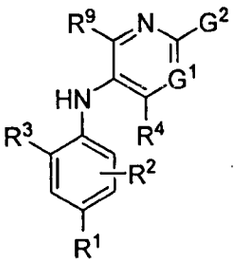
COMPOSITION EXAMPLE 2

50,000 tablets, each containing 50 mg of 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino) benzoic acid (active ingredient), were prepared from the following formulation:

Active ingredient	2.5 Kg
Microcrystalline cellulose	1.95 Kg
Spray dried lactose	9.95 Kg
Carboxymethyl starch	0.4 Kg
Sodium stearyl fumarate	0.1 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg

CLAIMS

1. A compound of formula (I) for use in the treatment or prevention of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of dehydroorotate dehydrogenase



wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, $-CF_3$ and $-OCF_3$,

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms and C_{1-4} alkyl group,

R^3 is selected from the group consisting of $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolyl, $-SO_2NHR^5$ and $-CONHSO_2R^5$ groups, wherein R^5 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and linear or branched C_{1-4} alkyl groups,

R^4 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and a C_{1-4} alkyl group

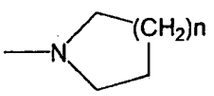
R^9 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and a phenyl group,

G^1 represents a group selected from N and CR^6 wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, monocyclic N-containing C_{5-7} heteroaryl, monocyclic N-containing C_{3-7} heterocyclyl groups and a C_{6-10} aryl group which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms and a C_{1-4} alkyl group,

G^2 represents a group selected from:

- a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a C_{3-4} cycloalkyl group, a C_{1-4} alkoxy group and $-NR^aR^b$, wherein
  R^a represents a C_{1-4} alkyl group and R^b is selected from a group consisting of C_{1-4} alkyl group and C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl group, or
  R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated 6 to 8 membered heterocyclic ring optionally containing one oxygen atom as an additional heteroatom,

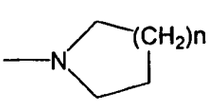
- a monocyclic or bicyclic 5 to 10 membered heteroaromatic ring containing one or more nitrogen atoms which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-CONR^7R^8$, wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, linear or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is an integer from 0 to 3,

and

- a phenyl group which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4}cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, cyano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups, wherein the oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups are optionally substituted by C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl group and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, linear or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is an integer from 0 to 3

or, G^2 together with R^6 forms a non-aromatic C_{5-10} carbocyclic group or a C_{6-10} aryl group,

and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein the pathological condition or disease is selected from rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondilytis, multiple sclerosis, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis and sarcoidosis.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R^1 is selected from the group consisting of hydogen atoms, fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, and $-CF_3$ groups.

4. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 is selected from the group consisting of a hydrogen atom, a halogen atom and a methyl group.

5. A compound according to any one of the preceding claims wherein G^1 is selected from the group consisting of nitrogen atoms, CCl, CF, CH, $C(CH_3)$, C(cyclopropyl), C(phenyl) and $C(CF_3)$ groups.

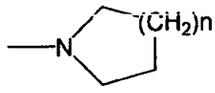
6 A compound according to any one of the preceding claims wherein G^2 represents a group selected from:

- a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{3-4} cycloalkyl group, a C_{1-2} alkoxy group and $-NR^aR^b$, wherein
  R^a represents a C_{1-2} alkyl group and R^b is selected from the group consisting of C_{1-2} alkyl groups and C_{1-2} alkoxy-C_{1-2} alkyl groups, or
  R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated 6 or 7 membered heterocyclic ring optionally containing one oxygen atom as an additional heteroatom,

- a monocyclic or bicyclic 5 to 10 membered heteroaromatic ring containing one or two nitrogen atoms which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms and C_{1-4} alkyl groups,

and

- a phenyl group which is optionally substituted by one, two or three substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, hydroxyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4}cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, cyano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$ and oxadiazolyl groups, wherein the oxadiazolyl group is optionally substituted by a C_{1-4} alkyl or a C_{3-7} cycloalkyl group and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atoms, linear or branched C_{1-4} alkyl groups, C_{3-4} cycloalkyl groups, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is 1 or 2,

or, G^2 together with R^6 forms a non-aromatic C_6 carbocyclic group or a phenyl group.

7 A compound according to any one of the preceding claims wherein G^2 represents a group selected from:

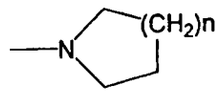
- a hydrogen atom, a fluorine atom, a cyclopropyl group, a methoxy group, -NMeEt, $-NEt_2$, $-N(Me)-(CH_2)_2-O-CH_3$, 6-morpholinyl, azepan-1-yl and piperidin-1-yl,

- a pyridinyl, pyridiminyl, quinolinyl or pyrazinyl ring optionally substituted with one or two substituents selected from Me and F

and

- a phenyl group which is optionally substituted by one, two or three substituents selected from fluorine, chlorine, methyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropyl, cyclopropyloxy, cyano, $-CF_3$, $-OCF_3$,oxadiazolyl and $-CONR^7R^8$ groups, wherein the oxadiazolyl group is optionally substituted by a methyl group

and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, methyl group, isopropyl group, cyclopropyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is 1,

or, G^2 together with R^6 forms a non-aromatic C_6 carbocyclic group or a phenyl group.

8. A compound according to any one of the preceding claims wherein G^2 represents a group selected from methoxy group, cyclopropyl group and optionally substituted phenyl, pyridyl, quinolynyl, pyrimidinyl and pyrazinyl groups

9. A compound according to claim 1 or 2 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, $-CF_3$ and $-OCF_3$,

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms and C_{1-4} alkyl group,

R^3 is selected from the group consisting of $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolyl, $-SO_2NHR^5$ and $-CONHSO_2R^5$ groups, wherein R^5 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and linear or branched C_{1-4} alkyl groups,

R^4 is selected from the group consisting of a hydrogen atom and a C_{1-4} alkyl group

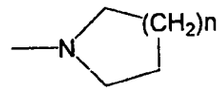
R^9 represents a hydrogen atom,

G^1 represents a group selected from N and CR^6 wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen atoms, halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, monocyclic N-containing C_{5-7} heteroaryl, monocyclic N-containing C_{3-7} heterocyclyl groups and a C_{6-10} aryl group which is optionally

substituted with one or more substituents selected from halogen atoms and a C_{1-4} alkyl group,

G^2 represents a group selected from:

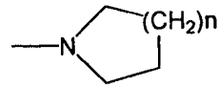
- a monocyclic or bicyclic 5 to 10 membered heteroaromatic ring containing a nitrogen atom which is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-CONR^7R^8$, wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, linear or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is an integer from 0 to 3,

and

- a phenyl group which is optionnally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-4}cycloalkyl, C_{3-4} cycloalkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups, wherein the oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl and imidazolyl groups are optionally substituted by C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl group and wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen atom, linear or branched C_{1-4} alkyl group, C_{3-7} cycloalkyl group, or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is an integer from 0 to 3.

10. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl and $-CF_3$ groups.

11. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from the group consisting of methyl and cyclopropyl groups.

12. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^1 is a cyclopropyl group.

13. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 is selected from a hydrogen or halogen atom.

14. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 is a hydrogen atom.

15. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is selected from the group consisting of $COOR^5$, $-CONHR^5$ and tetrazolyl groups.

16. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is a -COOH group.

17. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^4 represents a hydrogen atom or a methyl group.

18. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^9 represents a hydrogen atom.

19. A compound according to any one of the preceding claims wherein G^1 is selected from the group consisting of nitrogen atoms and CH, $C(CH_3)$, C(cyclopropyl), C(phenyl) and $C(CF_3)$ groups.

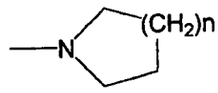
20. A compound according to any one of the preceding claims wherein G^2 represents a group selected from optionally substituted phenyl, pyridyl, quinolynyl, pyrimidinyl and pyrazinyl groups.

21. A compound according to any one of the preceding claims wherein G^2 represents a group selected from the group consisting of an optionally substituted phenyl, 4-pyridyl, 5-quinolynyl and 2-pyrazinyl groups.

22. A compound according to claim 1 or 2 wherein R^1 is selected from a methyl or cyclopropyl group, R^2 represents a hydrogen atom, R^3 is a COOH group, R^4 represents a hydrogen atom or a methyl group ,G^1 is selected from nitrogen atoms and CH, $C(CH_3)$, C(cyclopropyl), C(phenyl) and $C(CF_3)$ groups and G^2 represents a group selected from the group consisting of an optionally substituted phenyl, 4-pyridyl, 5-quinolynyl and 2-pyrazinyl groups.

23. A compound according to claim 22, wherein R^9 represents a hydrogen atom.

24. A compound according to claim 1 or 2 wherein R^1 is selected from a methyl or cyclopropyl group, R^2 represents a hydrogen atom, R^3 is a COOH group, R^4 represents a hydrogen atom, G^1 is selected from nitrogen atoms and CH, $C(CH_3)$ and $C(CF_3)$ groups and G^2 represents a phenyl group optionally substituted with one or two substituents selected from chloro, fluoro, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy and $-CONR^7R^8$, wherein R^7 is hydrogen and R^8 is cyclopropyl or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula



wherein n is 1.

25. A compound according to claim 1 or 2 which is one of:
5-cyclopropyl-2-(2-phenylpyrimidin-5-ylamino)benzoic acid
2-(6-Cyclopropyl-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid
5-(2-Carboxy-4-cyclopropylphenylamino)-3-methyl-2-phenylpyridine 1-oxide
5-Methyl-2-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid
5-cyclopropyl-2-(6-hydroxy-5-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid
5-cyclopropyl-2-(2-(2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid
5-Cyclopropyl-2-(6-methoxy-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid
2-(5-Fluoro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid
2-(6-(Ethyl(methyl)amino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid
5-Cyclopropyl-2-(3'-fluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid
2-(6-(Diethylamino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid
2-(6-((2-Methoxyethyl)(methyl)amino)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(5-Chloro-6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(2-(2-cyclopropylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

5-methyl-2-(quinolin-3-ylamino)benzoic acid

5-methyl-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ylamino)benzoic acid

2-(5-Chloro-2-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(5,6-diphenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(2-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(5-methylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

2-(2-(3-Cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

5-Methyl-2-(6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Methyl-2-(5-methyl-6-morpholinopyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-cyclopropyl-2-(6-cyclopropyl-5-phenylpyridin-3-ylamino) benzoic acid

2-(6-(2-Cyclopropylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2-Cyanophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2-(3-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

5-Methyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(Azepan-1-yl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2,3'-bipyridin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(3'-chloro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Methyl-2-(3-methyl-2,2'-bipyridin-5-ylamino)benzoic acid

2-(5,6-Difluoropyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-fluorobenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Bromo-2-(6-(3-ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Chloro-2-(6-(3-ethoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(5-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-Ethoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-6-methylbenzoic acid

5-Fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(5-Ethoxy-2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-phenylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

2-(5-Cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(5-cyclopropyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluoro-5-isopropoxyphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(3-cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-(Dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(3-(dimethylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(3-Isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-3-methylbenzoate

3-Methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 3-methyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

3-Fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 3-fluoro-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino) benzoate

5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(5-methyl-6-phenylpyridin-3-ylamino)benzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

2-(6-(3-Chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(3-chlorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2-Fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(6-(2-fluorophenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate

2-(3'-Fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(3'-fluoro-3-methyl-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

tert-Butyl 5-methyl-2-(5-methyl-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

Ethyl 5-cyclopropyl-2-(6-(3-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)benzoate

5-Chloro-2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Chloro-2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Chloro-2-(6-(quinolin-5-yl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

5-Chloro-2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

5-Fluoro-2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(3'-Fluoro-2,4'-bipyridin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2-(2-Fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(6-(2,6-Difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

Ethyl 2-(6-(2,6-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoate

2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

Methyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoate

2-(2-(2-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

tert-Butyl 2-(2-(2-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoate

5-Methyl-2-(5-methyl-6-(3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)pyridin-3-ylamino)benzoic acid

2-(6-(3-(Cyclopropylcarbamoyl)phenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

5-Cyclopropyl-2-(2-(2-fluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)benzoic acid

2-(2-(2-trifluoromethylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-o-tolylpyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2-fluoro-5-chlorophenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(2-(2-trifluoromethylphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(2-(2-fluoro-5-trifluoromethoxyphenyl)pyrimidin-5-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(6-(2-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-phenylpyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropylbenzoic acid

2-(6-(3,5-difluoropyridin-4-yl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-cyclopropylcarbamoylphenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2,5-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-cyclopropyl-3-fluorobenzoic acid

2-(6-(2,3,6-trifluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(5-methyl-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

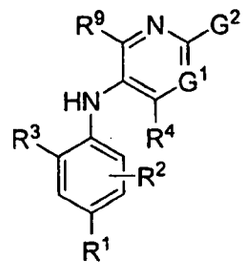
2-(6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

2-(6-(4-carbamoylphenyl)-5-methylpyridin-3-ylamino)-5-methylbenzoic acid

and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

26. A compound of formula (I)



wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, G^1 and G^2 are as defined in any one of the preceding claims, with the proviso that when G^2 is a hydrogen or chlorine atom, a methoxy or butoxy group or together with R^5 forms a phenyl group, then R^1 is not a hydrogen atom or a chlorine atom.

27. A compound according to claim 26 for use in the treatment of the human or animal body.

28. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in claim 26 in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

29. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 25 in the manufacture of a medicament for the treatment of a pathological condition or disease as defined in claims 1 or 2.

30. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease as defined in claims 1 or 2, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 25.

31. A combination product comprising (i) a compound according to any one of claims 1 to 26; and (ii) another compound selected from:

a) Anti-TNF-alpha monoclonal antibodies such as Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab and AME-527 from Applied Molecular Evolution

b) TNF-alpha Antagonists such as Etanercept, Lenercept, Onercept and Pegsunercept

c) Calcineurin (PP-2B) Inhibitors / INS Expression Inhibitors such as cyclosporine A, Tacrolimus and ISA-247 from Isotechnika

d) IL-1 Receptor Antagonists such as Anakinra and AMG-719 from Amgen

e) Anti-CD20 monoclonal antibodies such as Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab and TRU-015 from Trubion Pharmaceuticals

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

g) NF-kappaB (NFKB) Activation Inhibitors such as Sulfasalazine and Iguratimod

h) Dihydrofolate Reductase (DHFR) Inhibitors such as Methotrexate, Aminopterin and CH-1504 from Chelsea

NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO AZABIFENILAMINOBENZOICO

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

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

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

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

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

En experimentos de cristalización conjunta con dos inhibidores de DHODH que llegaron a someterse a ensayos clínicos, se encontró que tanto Brequinar (Dexter D.L. et al.; Cancer

Res. 1985) como Teriflunomida (A77-1726), se unían en un sitio común, que también se cree que es el sitio de unión del cofactor ubiquinona (Liu et al; Struc. Fold. Des. 2000).

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

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

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

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

Las enfermedades o trastornos en los que la inhibición de DHODH desempeña una función incluyen sin limitación enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, enfermedades óseas destructivas, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas

183

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

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

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

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

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

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

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

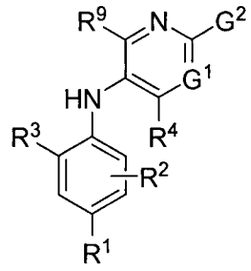
Se ha descubierto ahora que ciertos derivados del ácido azabifenilaminobenzoico son nuevos y potentes inhibidores de DHODH y, por tanto, pueden usarse en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

Otros objetos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejora mediante la

184

inhibición de DHODH, seleccionándose los estados patológicos o enfermedades de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis y procedimientos de tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de alivio mediante la inhibición de DHODH, seleccionándose los estados patológicos o enfermedades de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, que comprenden la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesita el tratamiento.

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



en la que:

R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, $-CF_3$ y $-OCF_3$,

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

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

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

R^9 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo fenilo,

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

185

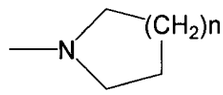
G^2 representa un grupo seleccionado de:

- un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-4}, un grupo alcoxi C_{1-4} y $-NR^aR^b$, donde

R^a representa un grupo alquilo C_{1-4} y R^b se selecciona de un grupo consistente en grupo alquilo C_{1-4} y grupo alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o

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

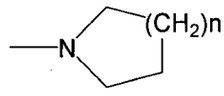
- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-CONR^7R^8$, donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



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

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, estando los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo opcionalmente sustituidos con grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



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

o, G^2 junto con R^6 forma un grupo carbocíclico C_{5-10} no aromático o un grupo arilo C_{6-10},

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tal como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye de forma típica radical arilo monocíclico o policíclico C_6-C_{10} opcionalmente sustituido tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se prefiere fenilo.

Un radical arilo opcionalmente sustituido citado está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi, grupos alcoxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxicarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos

alquilo C_1-C_4, grupos alcoxi C_1-C_4 y grupos hidroxialquilo C_1-C_4. Cuando un radical arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. A no ser que se indique de otro modo, los sustituyentes en un grupo arilo están a su vez ellos mismos no sustituidos.

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

Tal como se usa en la presente memoria, el término radical heterociclilo incluye típicamente un sistema de anillo carbocíclico C_3-C_{10} saturado o no saturado no aromático, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros, en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren radicales heterociclilo saturados.

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

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

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

o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

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

En el caso particular en el que R^3 es un grupo COOH, resulta ventajoso tener sales derivadas del ácido carboxílico correspondiente reemplazando el átomo de hidrógeno del grupo carboxílico por un catión derivado de una base farmacéuticamente aceptable como las descritas antes.

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

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

De forma típica, R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4} y grupos $-CF_3$.

De forma típica R^2 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno y un grupo metilo.

De forma típica, G^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de nitrógeno, grupos CCl, CF, CH, $C(CH_3)$, C(ciclopropilo), C(fenilo) y $C(CF_3)$.

De forma típica, G^2 representa un grupo seleccionado de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-4}, un grupo alcoxi C_{1-2} y $-NR^aR^b$, donde

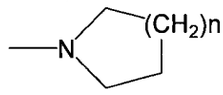
R^a representa un grupo alquilo C_{1-2} y R^b se selecciona del grupo consistente en grupos alquilo C_{1-2} y grupos alcoxi C_{1-2}-alquilo C_{1-2}, o

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

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

y

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



en la que n es 1 ó 2,

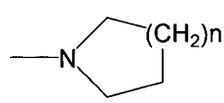
o, G^2 junto con R^6 forman un grupo carbocíclico C_6 no aromático o un grupo fenilo.

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

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

y

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



en la que n es 1,

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

190.

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

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

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

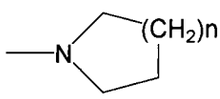
R^4 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4}

R^9 representa un átomo de hidrógeno,

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

G^2 representa un grupo seleccionado de:

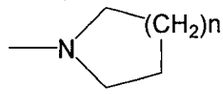
- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-CONR^7R^8$, donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



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

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, donde los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo están opcionalmente sustituidos con grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



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

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

De forma típica, R^1 se selecciona del grupo consistente en alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4} y -CF_3, preferiblemente un grupo metilo y ciclopropilo, más preferiblemente un grupo ciclopropilo.

De forma típica, R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno o halógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

De forma típica, R^3 se selecciona de $COOR^5$, $-CONHR^5$ y grupo tetrazolilo; preferiblemente R^3 es un grupo COOH.

De forma típica, R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

De forma típica, R^9 representa un átomo de hidrógeno.

De forma típica, G^1 representa un grupo seleccionado de N, grupo CH, $C(CH_3)$, C(ciclopropilo), C(fenilo) o $C(CF_3)$.

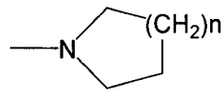
De forma típica, G^2 se selecciona del grupo consistente en un grupo metoxi, un grupo ciclopropilo y grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente, G^2 se selecciona del grupo consistente en grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo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

En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo COOH, R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G^1 se selecciona de N, grupos CH, $C(CH_3)$, C(ciclopropilo), C(fenilo) y $C(CF_3)$, y G^2 representa un grupo seleccionado del grupo consistente en un grupo fenilo, 4-piridilo, 5-quinolinilo y 2-pirazinilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente R^9 representa un grupo hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo COOH, R^4 representa un

192

átomo de hidrógeno, G^1 se selecciona de N, grupos CH, $C(CH_3)$ y $C(CF_3)$, y G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, fluoro, grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, y $-CONR^7R^8$ en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno y R^8 representa un grupo ciclopropilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

ácido 5-ciclopropil-2-(2-fenilpirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
1-óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina
ácido 5-metil-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(6-hidroxi-5-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(6-(etil(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)benzoico
ácido 2-(6-(dietilamino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilamino)benzoico
ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(5,6-difenilpiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-metil-2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 2-(6-(2-ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
ácido 5-metil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

193

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

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

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

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

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

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

ácido 2-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-fluorobenzoico

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

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

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

ácido 2-(6-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-bromo-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-cloro-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

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

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

ácido 5-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

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

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

2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

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

5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo

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

5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

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

2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

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

2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

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

2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

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

2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de *terc*-butilo

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

5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

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

5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo

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

5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

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

2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

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

5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

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

5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 5-cloro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

195.

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

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables

Son de especial interés:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

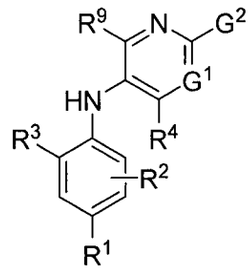
ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
ácido 2-(6-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico,
ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico.

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables

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

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



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

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

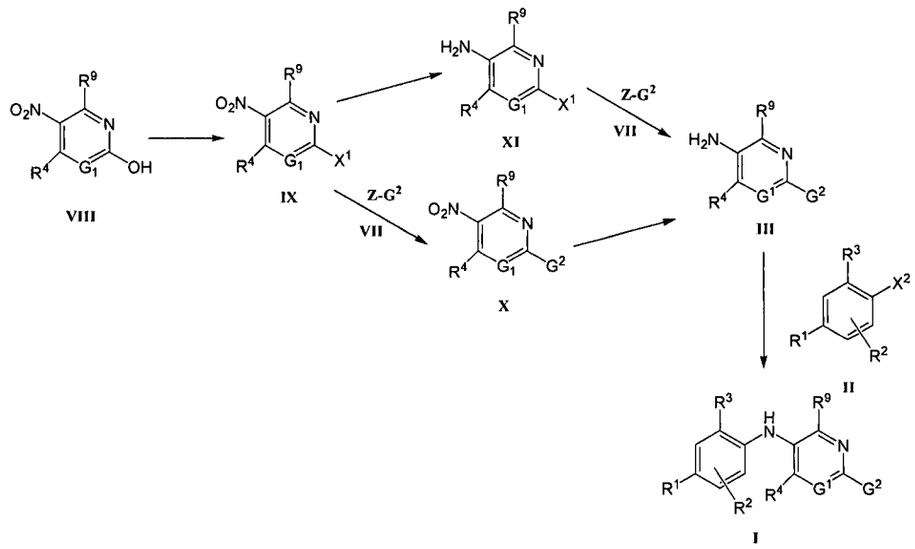


Figura 1

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por reacción de los intermedios (II), en los que R^1, R^2 y R^3 son como se ha descrito antes y X^2 es un átomo de cloro o bromo, con intermedios (III) en los que R^4, R^9, G^1 y G^2 son como se ha descrito antes. La reacción se puede llevar a cabo en atmósfera inerte sobre un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), usando un ligando de fosfina como rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o Xanthphos, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80ºC a 160ºC durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas a una temperatura que varía de 100ºC a 160ºC durante 0,5 a 15 horas.

Como alternativa, la reacción puede estar mediada por un catalizador de cobre como una mezcla de Cu y Cu_2O, usando una base como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o Na_2CO_3 en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80ºC a 160ºC durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas a una temperatura que varía de 100ºC a 160ºC durante 0,5 a 15 horas.

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

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (III) también se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios (XI) en los que X^1 es un átomo de cloro o bromo, con intermedios (VII) en los que Z es un derivado de ácido borónico, un boronato, un trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) ($PdCl_2(dppf)DCM$), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina ($P(Cy)_3$) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40ºC a 160ºC durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100ºC a 160ºC durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular de que Z sea un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

Los intermedios de fórmula general (X) se pueden obtener por la reacción de los Intermedios (IX) en los que X^1 es un átomo de cloro o bromo, con intermedios (VII) en los que Z es un derivado de ácido borónico, un boronato, trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$,

$Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular de que Z sea un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

Los Intermedios de fórmula (XI) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar a partir de intermedios de fórmula (IX) por reducción del grupo nitro usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de $ZnBr_2$, en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Los Intermedios de fórmula (IX) están disponibles de forma comercial o se pueden obtener a partir de los Intermedios de formula (VIII). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de $POCl_3$ o $POBr_3$ con la ayuda de PCl_5 o PBr_3 en un intervalo de temperaturas de 70°C a 140°C durante 15 minutos a 24 horas.

En el caso particular de que R^6 sea un grupo seleccionado de cicloalquilo C_{3-4}, arilo C_{6-10}, heterociclilo C_{3-7} o heteroarilo C_{5-7}, los intermedios de fórmula general (IIIb) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis representado en la figura 2.

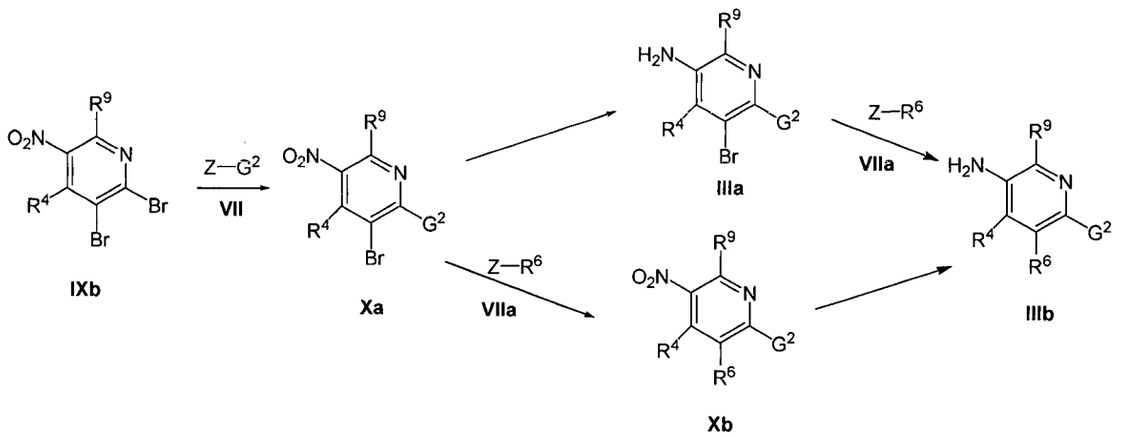


Figura 2

Los Intermedios (IIIb) en los que R^4, R^9 y G^2 son como se ha descrito antes, se pueden obtener por reacción de Intermedios (IIIa) con intermedios (VIIa) en los que Z es un derivado de ácido borónico, éster boronato, un trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)DCM$, usando un ligando de fosfina como BINAP,

200.

$P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular en el que Z es un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

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

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

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

Los intermedios de fórmula general (Xa) se pueden obtener por reacción de Intermedios (IXb) con intermedios (VII) en los que Z es un derivado de ácido borónico, éster boronato, trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2$(dppf)DCM, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF

en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular de que Z sea un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario.

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

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

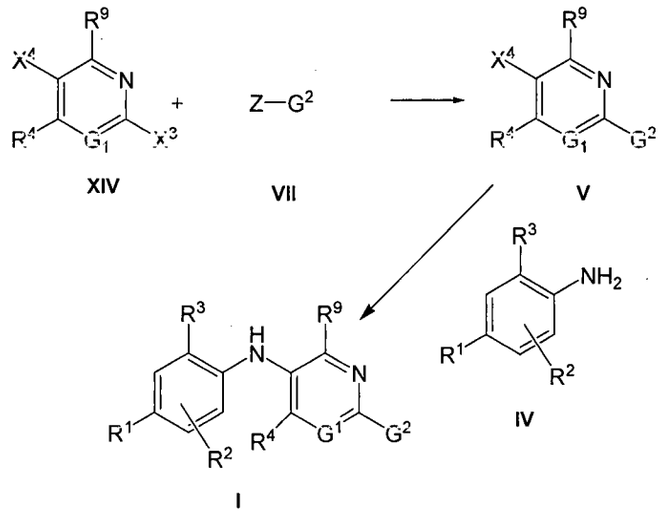


Figura 3

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

Cuando X^4 es un átomo de bromo o yodo, la reacción puede estar mediada por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$, usando un ligando de fosfina como BINAP o Xanthphos, en presencia de una base como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

Cuando X^4 es un derivado de trialquilestannano, se usa un catalizador basado en cobre como $Cu(OAc)_2$ en presencia de una base tal como trietilamina, 1,2-lutidina, CsF o fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) en un disolvente como acetonitrilo, tolueno, diclorometano o THF en un intervalo de temperaturas de 25°C y 90°C.

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

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

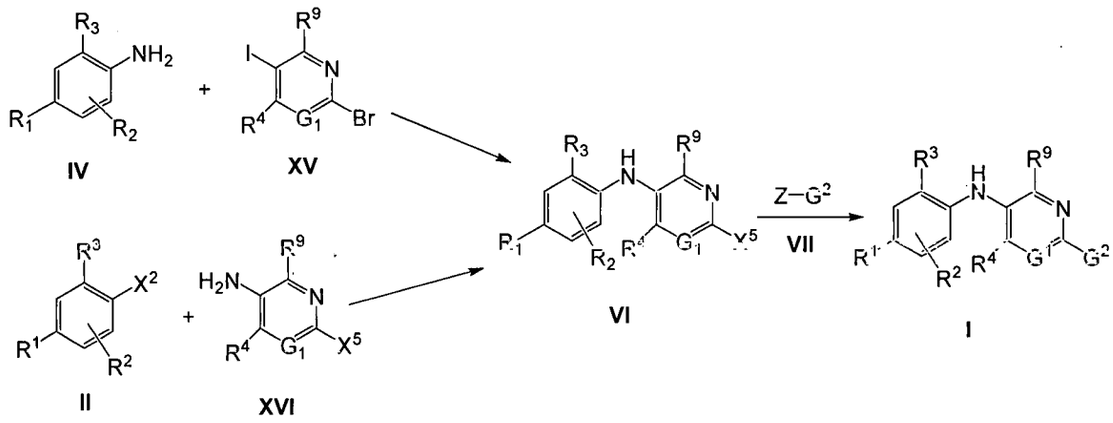


Figura 4

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

Los intermedios de fórmula general (VI) se pueden obtener por reacción de Intermedios (II) en los que R^1, R^2, R^3 y X^2 son como se ha descrito antes con intermedios (XVI) en los que

R^4, G^1 y X^5 son como se ha descrito antes. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$, usando un ligando de fosfina como BINAP o Xanthphos, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas. Como alternativa, la reacción puede estar mediada por un catalizador de cobre como Cu o Cu_2O, usando una base como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o Na_2CO_3 en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

Los intermedios de fórmula general (VI) también se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios (IV) en los que R^1, R^2 y R^3 son como se ha descrito antes con intermedios (XV) en los que R^4, R^9 y G^1 son como se han descrito antes. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$ usando un ligando de fosfina como BINAP o Xanthphos, en presencia de una base como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

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

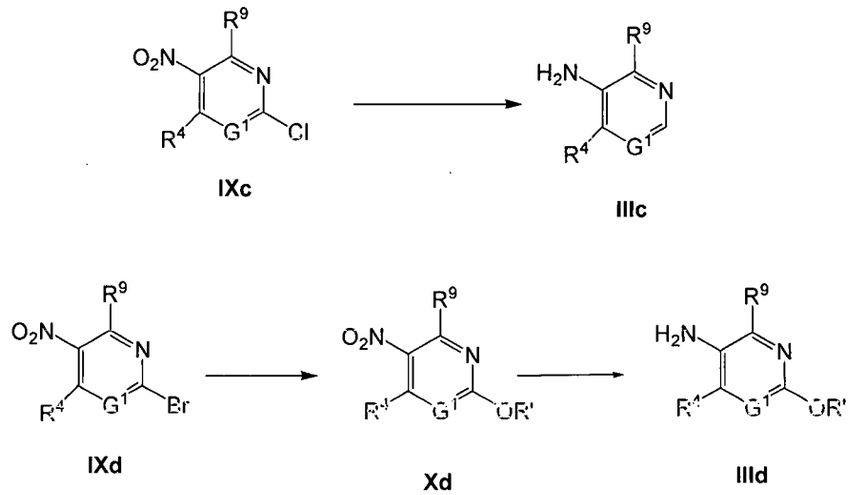


Figura 5

Los intermedios de fórmula general (IIIc), se pueden obtener por reducción de los intermedios de fórmula general (IXc) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de $ZnBr_2$ o $SnCl_2.H_2O$ o Fe-HCl en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Por otro lado, los intermedios de fórmula general (IIId) en la que R' es un grupo metilo se pueden obtener por reducción de intermedios de fórmula general (Xd) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de $ZnBr_2$ o $SnCl_2.H_2O$ o Fe-HCl en un disolvente como EtOAc.

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

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

En el caso particular de que G_1 es CR^6, donde R^6 es $-CF_3$, los intermedios de fórmula general (IXa) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 6.

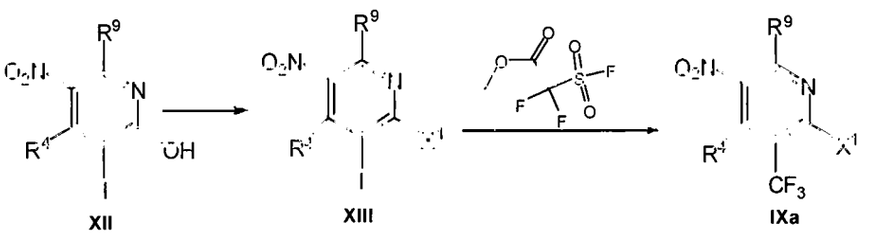


Figura 6

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

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

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

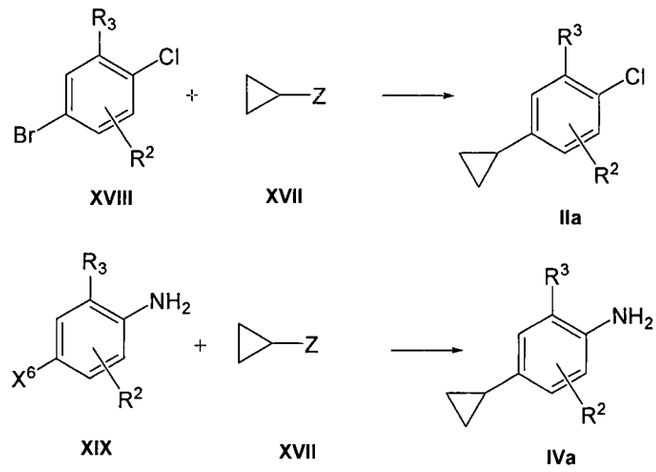


Figura 7

Los Intermedios de fórmula (IIa) y (IVa) se pueden preparar por reacción de Intermedios (XVIII) y (XIX) respectivamente, en los que X^6 es un átomo de bromo o cloro, con el Intermedio (XVII) en el que Z es un derivado de ácido borónico o boronato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)DCM$, usando un ligando de fosfina como BINAP, $P(Cy)_3$ o Xanthphos cuando sea necesario, una base como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua, dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

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

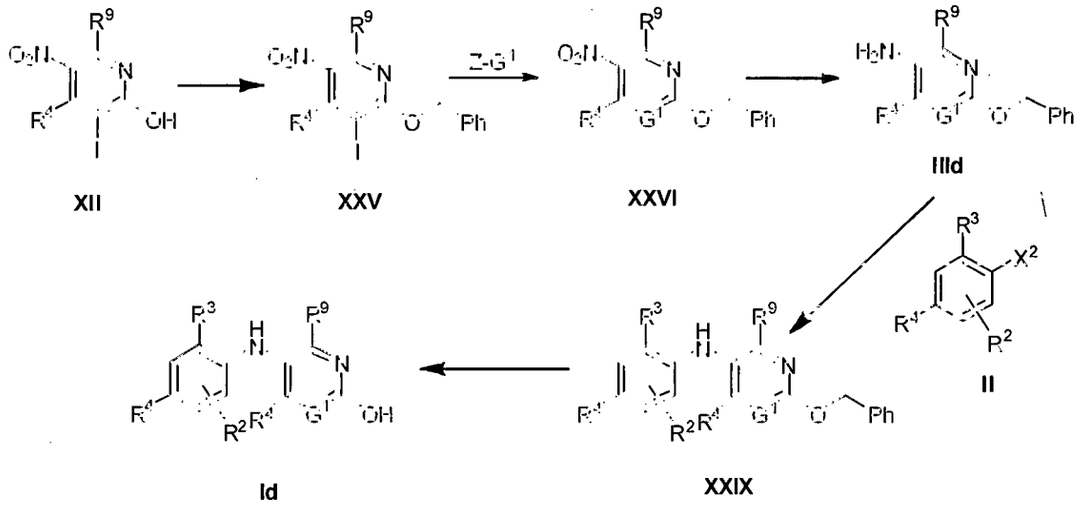


Figura 8

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

Los intermedios de fórmula general (XXIX) se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios de fórmula general (IIId) con Intermedios de fórmula general (II). La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina ($P(Cy)_3$) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40ºC a 160ºC durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100ºC a 160ºC durante 0,5 a 15 horas.

Los intermedios de fórmula general (IIId) se pueden obtener por reducción de los Intermedios de fórmula general (XXVI) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de $ZnBr_2$ o $SnCl_2.H_2O$ o Fe-HCl en un disolvente como EtOAc, MeOH, THF o EtOH, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXVI) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XXV) con $Z\text{-}G^1$, en el que Z es un derivado de ácido borónico, un boronato, trialquilestannano o zincato. La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina ($P(Cy)_3$) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40ºC a 160ºC durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100ºC a 160ºC durante 0,5 a 15 horas. En el caso particular en el que Z es un derivado de trialquilestannano, se añade CuI como catalizador complementario. En el caso particular en el que Z es un derivado zincato, esto se lleva a cabo *in situ* a partir del derivado arilo correspondiente.

Los intermedios de fórmula general (XXV) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XII) con bromuro de bencilo en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o Ag_2CO_3 en un disolvente como tolueno, benceno o DMF a temperatura de 60ºC a 120ºC durante 5 a 24 horas.

En procedimiento alternativo, los compuestos de la presente invención de fórmula (Ib) en la que R^3 es un ácido carboxílico, se pueden obtener también siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la figura 9.

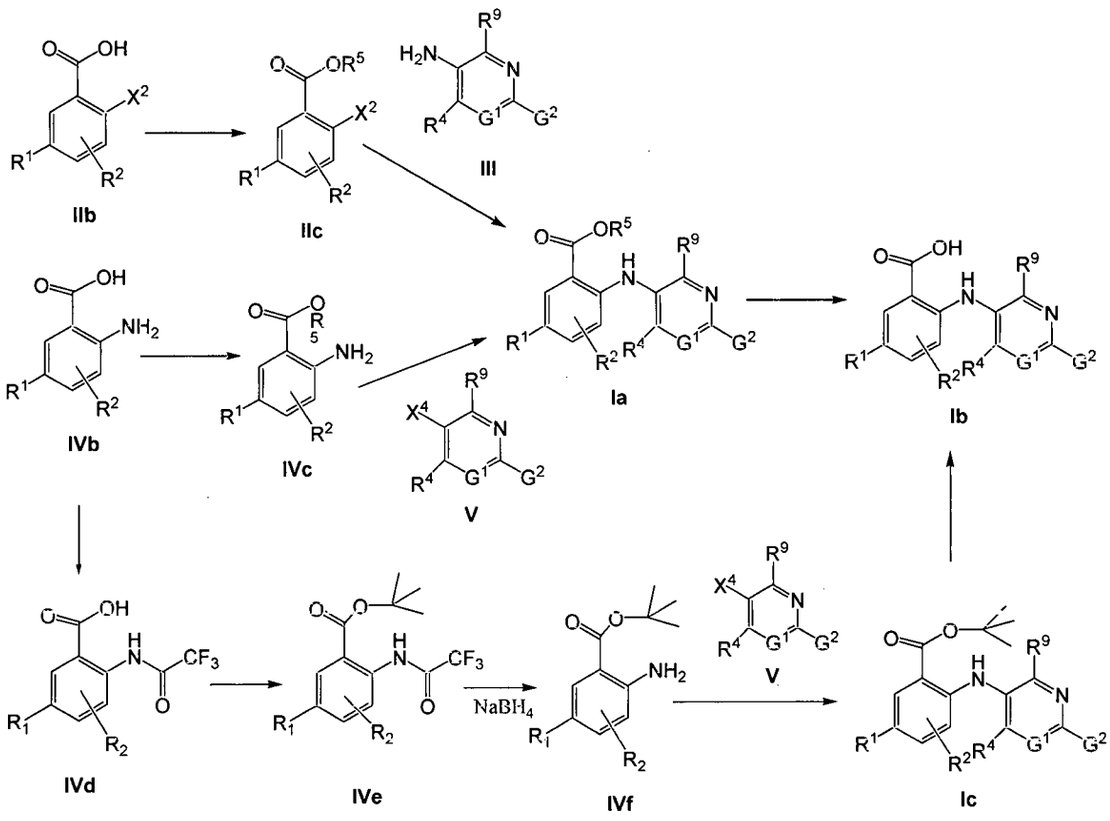


Figura 9

Los compuestos de formula general (Ib) se pueden preparar por hidrólisis de compuestos de fórmula (Ia) o (Ic), en las que R^1, R^2, R^4, R^9, G^1 y G^2 son como se ha descrito antes y R^5 es un grupo alquilo C_{1-4}. Cuando R^5 es un grupo metilo o etilo, se usa una solución acuosa de hidróxido sódico o de litio en un disolvente como etanol o THF en un intervalo de temperaturas de 20ºC y 70ºC durante 1 a 16 horas. Cuando R^5 es un grupo *terc*-butilo, la hidrólisis del compuesto de fórmula (Ic) puede ejecutarse en condiciones ácidas usando ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente como diclorometano, THF o dioxano en un intervalo de temperaturas de 20ºC a 80ºC durante 30 minutos a 16 horas.

Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden obtener por reacción del Intermedio (IIc) en el que X^2 es como se ha descrito antes, con el Intermedio (III) siguiendo el mismo procedimiento representado en la Figura 1 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de los Intermedios (II) y (III).

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (Ia) también se pueden obtener por la reacción del intermedio (IVc) con el intermedio (V) siguiendo el mismo procedimiento

representado en la Figura 3 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de intermedios (IV) y (V).

Los Intermedios de fórmula (IIc) y (IVc) se pueden obtener a partir del Intermedio (IIb) y (IVb), respectivamente en presencia de un ácido como HCl o H_2SO_4 en un disolvente como metanol, etanol o dioxano en un intervalo de temperaturas de 25ºC a 110ºC durante 1 a 48 horas.

Los compuestos de fórmula general (Ic) se pueden obtener por reacción del Intermedio (IVf) con el Intermedio (V), siguiendo el mismo procedimiento representado en la Figura 3 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de los Intermedios (IV) y (V).

Los intermedios de fórmula general (IVf) se pueden obtener a partir de los Intermedios (IVe) en presencia de $NaBH_4$ en un disolvente como metanol o etanol en un intervalo de temperaturas entre 0ºC y temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (IVe) se pueden obtener a partir del Intermedio (IVd) en presencia de carbonato de di-terc-butilo o 1,1-diterc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina en un disolvente como etanol, tolueno, diclorometano o DMF en un intervalo de temperaturas entre 25ºC y 100ºC durante 2 a 24 horas.

Los intermedios de fórmula general (IVd) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (IVb) en presencia de ácido trifluoroacético o anhídrido trifluoroacético en un intervalo de temperaturas de 25ºC a 70ºC durante 1 a 24 horas.

En el caso particular de que R^1 es $-CF_3$, los Intermedios de fórmula general (IVc) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 10.

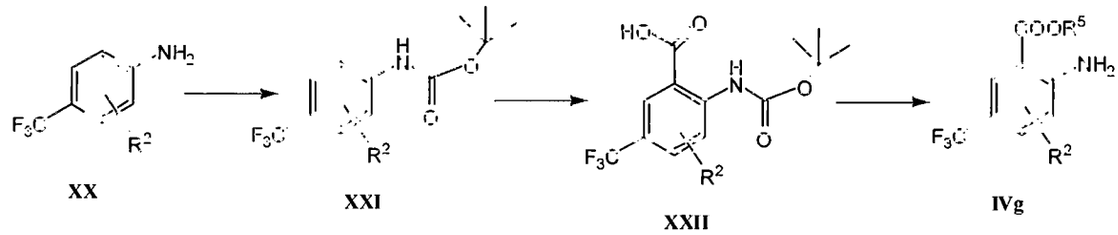


Figura 10

Los intermedios de fórmula general (IVg) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula (XXII) en presencia de un ácido inorgánico como HCl o H_2SO_4 en un disolvente alcohol como etanol o metanol en un intervalo de temperaturas de 70ºC a 120ºC durante 8 a 24 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXII) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (XXI). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de n-butil litio y

trimetiletilendiamina y haciendo borbotear CO_2 durante 0,5 a 3 horas, en un disolvente como éter etílico o THF en un intervalo de temperaturas de -78ºC a -40º.

Los intermedios de fórmula general (XXI) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (XX). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de carbonato de di-terc-butilo y solución acuosa de NaOH a temperatura ambiente durante 6 a 48 horas.

En el caso particular en el que R^3 es un grupo tetrazolilo, los compuestos de fórmula (Ie) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 11.

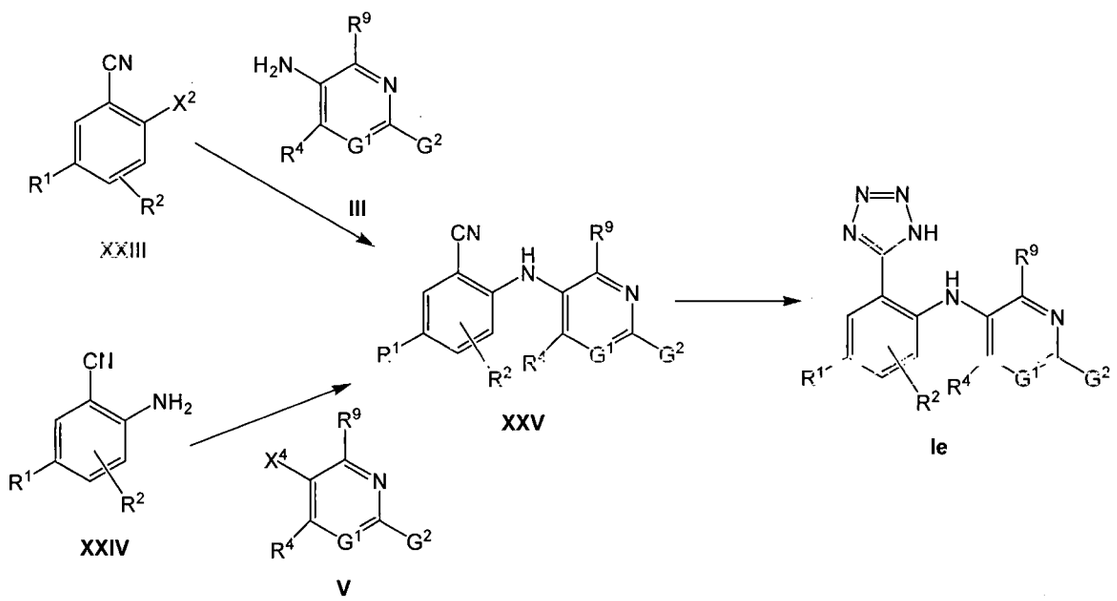


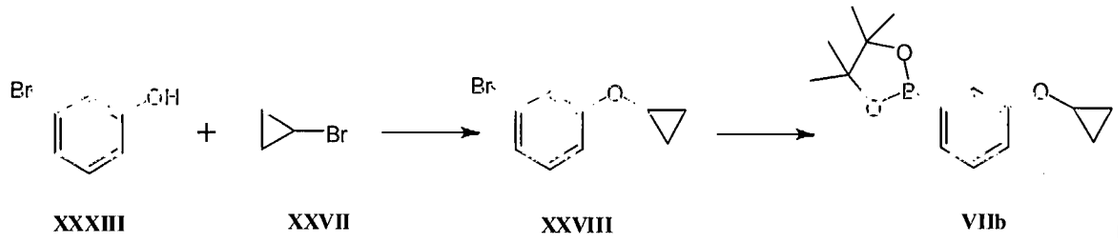
Figura 11

Los compuestos de fórmula general (Ie) se pueden obtener a partir de los Intermedios de fórmula general (XXV). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de N_3SnMe_3 o azida de sodio con NH_4Cl o Bu_3SnCl en un disolvente de alto punto de ebullición como DMF o xileno en un intervalo de temperaturas de 100ºC a 150ºC durante 20 a 120 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXXV) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XXIII), en los que R^1, R^2 y X^2 son como se ha descrito antes, con intermedios (III) siguiendo el procedimiento representado en la Figura 1 para obtener compuestos de fórmula general (I) a partir de Intermedios (II) y (III). Como alternativa, los intermedios de fórmula general (XXXV) se pueden obtener a partir de la reacción de los intermedios de fórmula general (XXIV), en la que R^1 y R^2 son como se ha descrito antes, con intermedios (V) siguiendo el procedimiento representado en la Figura 3 para obtener compuestos de fórmula (I) a partir de Intermedios (V) y (IV).

Los intermedios de fórmula general (VII) en la que Z y G^2 son como se ha descrito antes están disponibles de forma comercial. No obstante, en el caso particular en el que G^2 es un

grupo ciclopropoxifenilo, dicho intermedio se puede obtener siguiendo el esquema de síntesis representado en la figura 12.



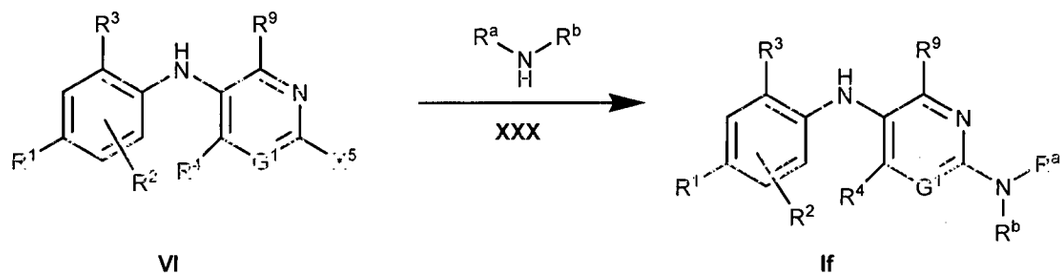
XXXIII XXVII XXVIII VIIb

Figura 12

El Intermedio (VIIb) se puede obtener a partir de 1-bromo-3-ciclopropoxibenceno (XXVIII) en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), $PdCl_2$dppf.DCM y una base como KAcO en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF o DMSO en un intervalo de temperaturas de 130ºC y 180ºC durante 45 minutos a 24 horas. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un horno de microondas.

Se puede obtener 1-bromo-3-ciclopropoxibenceno (XXVIII) a partir de 3-bromofenol (XXXIII) y bromociclopropano (XXVII) en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF o DMSO en un intervalo de temperaturas de 130ºC a 180ºC durante 6 a 24 horas. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un horno de microondas.

En el caso particular en el que G^2 es un grupo $-NR^aR^b$, los compuestos de fórmula (If) se pueden obtener siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 13 a partir de la reacción de Intermedios de fórmula general (VI), en la que X^5 es un átomo de bromo e Intermedios de fórmula general (XXX).



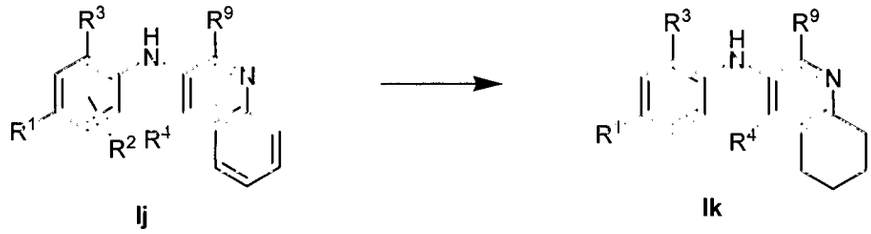
VI XXX If

Figura 13

La reacción puede estar mediada en una atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), usando cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40ºC a 160ºC durante 0,5 a 24 horas. La reacción

también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100ºC a 160ºC durante 0,5 a 15 horas.

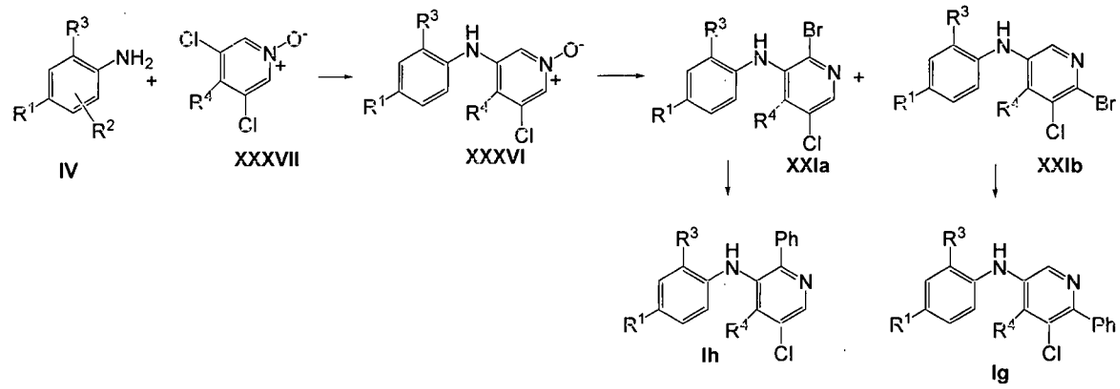
En el caso particular en el que G^1-G^2 es un grupo tetrahidroquinolinilamino, los compuestos de fórmula (Ik) se pueden preparar por reducción de compuestos de fórmula general (I) en la que G^1-G^2 es un grupo quinolinilamino (Ij) usando hidrógeno y un catalizador como Pd/C, Pt/C, PtO_2, $Pd(OH)_2$ o Ni-Raney opcionalmente en presencia de $ZnBr_2$ o $SnCl_2.H_2O$ o Fe-HCl en un disolvente como ácido trifluoroacético, ácido acético, EtOAc, MeOH, THF o EtOH, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas como se muestra en la Figura 14.



Ij Ik

Figura 14

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



IV XXXVII XXXVI XXIa XXIb Ih Ig

Figura 15

La reacción de compuestos de fórmula (Ih) y (Ig) se puede llevar a cabo por reacción de un ácido fenil borónico en atmósfera inerte por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) ($PdCl_2$(dppf)DCM), usando un ligando de fosfina como BINAP, triciclohexilfosfina ($P(Cy)_3$) o Xanthphos cuando sea necesario, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano o THF en un intervalo de temperaturas de 40ºC a 160ºC durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100ºC a 160ºC durante 0,5 a 15 horas.

Los intermedios de fórmula general (XXIa) y (XXIb) se pueden obtener a partir del Intermedio de fórmula general (XXXVI) por tratamiento con $POBr_3$ en diclorometano a reflujo durante 2 a 3 horas. Los intermedios de fórmula general (XXIV) se pueden obtener a partir de la reacción de Intermedios de fórmula general (IV) e Intermedios de fórmula general (XXXVII). La reacción puede estar mediada por un catalizador de paladio como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$, usando un ligando de fosfina como BINAP o xanthphos, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 o NaO^tBu en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, DMF, agua o dioxano en un intervalo de temperaturas de 80°C a 160°C durante 0,5 a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en un horno de microondas en un intervalo de temperaturas de 100°C a 160°C durante 0,5 a 15 horas.

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

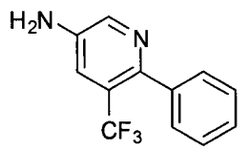
La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para usar en la misma se ilustran por los siguientes Ejemplos (1 a 118) incluyendo los Ejemplos de Preparación (Intermedios 1 a 74) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

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

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Síntesis de Intermedios

Intermedio 1



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

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

Se calentó una mezcla de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (37,60 mmol, 10 g), $POCl_3$ (86,47 mmol, 7,94 ml) y PCl_5 (48,87 mmol, 10,2 g) a 140°C durante 45 minutos en atmósfera de argon. La

mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió lentamente sobre agua helada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/DCM proporcionando 7,32 g (rendimiento de 69%) del producto esperado.

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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 70ºC durante 3 horas en atmósfera de argon una mezcla de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (17,53 mmol, 5,00 g), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (8,79 mmol, 1,12 ml) y CuI (2,64 mmol, 0,5 g) en DMF (30 ml). Se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (4,40 mmol, 0,6 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 16 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre acetato de etilo y agua. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/DCM proporcionando 1,19 g (rendimiento de 30%) del producto esperado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante la noche, en atmósfera de argon, una mezcla de *N*-(5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (2,40 mmol, 0,680 g), ácido fenilborónico (3,22 mmol, 0,392 g), carbonato de cesio (6,87 mmol, 2,238 g) y $PdCl_2dppf.CH_2Cl_2$ (0,24 mmol, 0,196 g) en dioxano / agua 3:1 (20 ml). El disolvente se

evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2/ MeOH proporcionando 0,478 g (71% de rendimiento) del compuesto esperado.

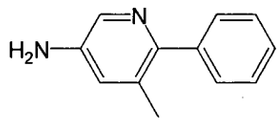
ESI/MS (m/e, %): 280 (100,0%).

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

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

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

Intermedio 2



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

En un tubo schlenk, se calentó a 100ºC durante 14 horas, en atmósfera de argon una mezcla de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (4,6 mmol, 1,0 g), ácido fenilborónico (4,6 mmol, 0,560 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0,47 mmol, 0,4 g), Cs_2CO_3 (13,8 mmol, 4,5 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (18 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 3-metil-5-nitro-2-fenilpiridina (0,95 g, rendimiento 97%) como producto mayoritario.

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

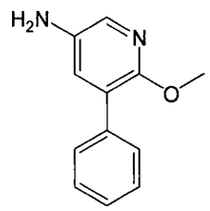
B. 5-Metil-6-fenilpiridin-3-amina

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

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

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

Intermedio 3



6-Metoxi-5-fenilpiridin-3-amina

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

En un tubo schlenck, se calentó a 100ºC durante 4 horas, en atmósfera de argon una mezcla de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (7,52 mmol, 2 g), ácido fenilborónico (8,28 mmol, 1,01 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0,75 mmol, 0,6 g), Cs_2CO_3 (22,56 mmol, 7,4 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (26 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el producto bruto se suspendió en metanol proporcionando un sólido que se separó por filtración y se secó a vacío durante la noche proporcionando 1,2 g (74% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,31 - 7,54 (m, 3H), 7,61 - 7,76 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

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

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

Se calentó a 120ºC durante 3,5 horas una mezcla de 5-nitro-3-fenilpiridin-2-ol (4,63 mmol, 1 g), $POBr_3$ (4,74 mmol, 0,45 ml) y PBr_3 (4,71 mmol, 1,4 g). La mezcla bruta se vertió en una mezcla de hielo y agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se evaporó proporcionando 0,8 g (rendimiento 62%) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,38 - 7,61 (m, 5H), 8,39 (d, *J*=2,20 Hz, 1H), 9,19 (d, *J*=2,20 Hz, 1H).

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

Se calentó a 100ºC durante 30 minutos en un microondas, en atmósfera de argon una mezcla de 2-bromo-5-nitro-3-fenilpiridina (0,72 mmol, 0,2 g), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,86 mmol, 0,16 ml), $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 mmol, 0,05 g), K_2CO_3 (2 mmol, 0,28 g) en una mezcla 4:1 de tolueno/metanol (10 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 2-metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina (0,1 g, rendimiento 55%) de un producto inesperado.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,11 (s, 3H) 7,41 - 7,54 (m, 3H) 7,54 - 7,64 (m, 2H) 8,41 (d, J=2,75 Hz, 1H) 9,07 (d, J=2,75 Hz, 1H).

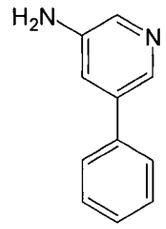
D. 6-Metoxi-5-fenilpiridin-3-amina

Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina (0,43 mmol, 0,1 g) y Pd/C 10% (0,14 mmol, 0,015 g) en etanol (2 ml). El

catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó proporcionando 0,085 g (98% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 201 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 4



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

Se calentó a 140°C durante 1h, en atmósfera de argon una mezcla de 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (37,6 mmol, 10 g), $POCl_3$ (86,47 mmol, 7,94 ml) y PCl_5 (48,87 mmol, 10,2 g). La mezcla bruta se vertió en una mezcla de hielo y agua y se extrajo con DCM. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/diclorometano proporcionando 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (7,32 g, rendimiento 69% del producto esperado).

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,91 (d, *J*=2,47 Hz, 1H) 9,19 (d, *J*=2,47 Hz, 1H).

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

En un tubo schlenck, se calentó a 120°C durante 4 horas, en atmósfera de argon una mezcla de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (1,76 mmol, 0,5 g), ácido fenilborónico (1,94 mmol, 0,24 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0,18 mmol, 0,1 g), Cs_2CO_3 (5,28 mmol, 1,7 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (6,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/diclorometano proporcionando 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina (0,23 g, rendimiento 55% del producto esperado).

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,36 - 7,67 (m, 5H) 8,47 (d, *J*=2,75 Hz, 1H) 9,23 (d, *J*=2,75 Hz, 1H).

C. 5-Fenilpiridin-3-amina

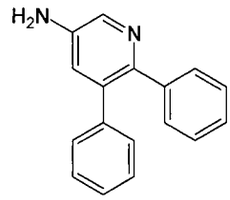
Se agitó durante 24 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina (0,43 mmol, 0,1 g), KOAc (0,43 mmol, 0,042 g) y Pd/C 10% (0,03 g) en etanol (4 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol proporcionando 5-fenilpiridin-3-amina (0,05 g, rendimiento 69% del producto esperado).

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H), 8,09 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

217

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

Intermedio 5



5,6-difenilpiridin-3-amina

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

A una solución de 5-nitropiridin-2-ol (0,06 mol, 8,6 g) en 400 ml de agua a 40º, se añadieron 3,7 ml de Br_2. La mezcla se agitó a 40ºC durante 2,5h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío durante la noche proporcionando 12,5 g (93% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,57 (d, 1H) 8,74 (s, 2H).

B. 2,3-Dibromo-5-nitropiridina

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

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,48 - 8,84 (m, 1 H) 8,94 - 9,31 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 267 [$(M-1)^-$, 100].

C. 5-Nitro-2,3-difenilpiridina

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

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,03 - 7,65 (m, 10H), 8,52 (d, *J*=2,47 Hz, 1H), 9,49 (d, *J*=2,47 Hz, 1H).

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

D. 5,6-Difenilpiridin-3-amina

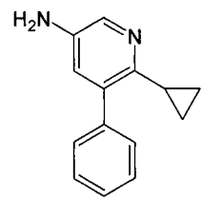
Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 5-nitro-2,3-difenilpiridina (0,74 mmol, 0,21 g) y Pd/C 10% (0,02 g) en metanol (5 ml). El catalizador se separó por filtración y se lavó el sólido concienzudamente con metanol. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,14 g (74% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,79 (s, 2H), 7,04 (d, *J*=2,75 Hz, 1H), 7,11 - 7,36 (m, 10H), 8,20 (d, *J*=2,75 Hz, 1H).

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

Intermedio 6

118



6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-amina

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

En un tubo schlenck, se calentó a 100ºC durante 16 horas, en atmósfera de argon una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina (descrita en el Intermedio 3 (etapa B)) (1,43 mmol, 0,4 g), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,59 mmol, 0,29 ml), $PdCl_2$dppf.DCM (0,14 mmol, 0,12 g), Cs_2CO_3 (4,3 mmol, 1,4 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (6,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 2-ciclopropil-5-nitro-3-fenilpiridina (0,06 g, 17% de rendimiento del producto esperado).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,45 - 0,55 (m, 2H), 0,56 - 0,70 (m, 2H), 2,10 - 2,30 (m, 1H), 7,42 - 7,57 (m, 5H), 8,23 - 8,30 (m, 1H), 9,21 - 9,29 (m, 1H).

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

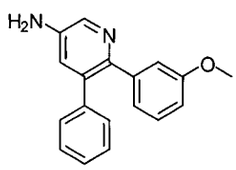
B. 6-Ciclopropil-5-fenilpiridin-3-amina

Se calentó a 80ºC durante 1 hora una mezcla de 2-ciclopropil-5-nitro-3-fenilpiridina (0,25 mmol, 0,06 g) y $SnCl_2.H_2O$ (0,89 mmol, 0,2 g) en etanol (2 ml). El disolvente se evaporó y el residuo bruto se disolvió en agua. La solución se neutralizó con solución acuosa 6N de NaOH y se extrajo con diclorometano. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol proporcionando 6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-amina (0,03 g, 57% de rendimiento del producto esperado).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,61 - 0,92 (m, 2H), 0,89 - 1,10 (m, 2H), 1,78 - 2,12 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 6,87 (d, *J*=2,75 Hz, 1H), 7,31 - 7,57 (m, 5H), 7,78 - 8,15 (m, *J*=2,75 Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 211 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 7 (procedimiento 1)



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

A. 3-bromo-2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina

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

219

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

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

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

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

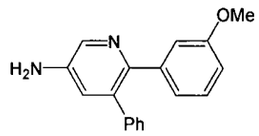
C. 6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-amina

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

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3,60 (s, 3H), 6,73-6,76 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 8,18-8,20 (m, 1H).

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

Intermedio 7 (procedimiento 2)



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

A. 2,3-dibromo-5-nitropiridina

Se calentó a 120°C durante 3,5h una mezcla de 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol, $POBr_3$ y PBr_3. La mezcla bruta se vertió en una mezcla de hielo y agua y se extrajo con DCM. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 2,63 g (rendimiento 73%) del producto esperado.

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 8,95 (s, 1H), 9,18 (s, 1H)

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

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

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 3,80 (s, 3H), 7,09-7,12 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,42-7,47 (t, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

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

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

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

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,64 (s, 3H), 6,89-6,99 (m, 3H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

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

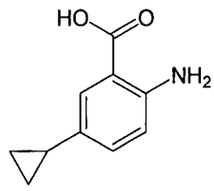
D. 6-(3-Metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-amina

Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 2-(3-metoxifenil)-5-nitro-3-fenilpiridina (0,84 mmol, 0,257 g) y Pd al 10%/C (0,08 mmol, 0,009 g) en etanol (5 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/metanol proporcionando 0,160 g (rendimiento 69%) del producto esperado.

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,80 (s, 3H), 3,91 (s ancho, 2H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,81-6,83 (t, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07-7,12 (t, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 4H), 8,18 (s, 1H).

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

Intermedio 8



Ácido 2-amino-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-Amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo

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

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

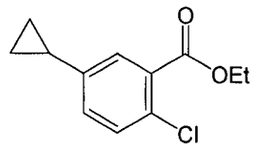
ESI/MS (m/e, %): 192 [$(M+1)^+$, 87].

B. Ácido 2-amino-5-ciclopropilbenzoico

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

ESI/MS (m/e, %): 178 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 9



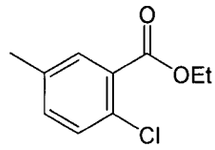
2-Cloro-5-ciclopropilbenzoato de etilo

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

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

ESI/MS (m/e, %): 225 [(M+1)+, 100].

Intermedio 10



2-Cloro-5-metilbenzoato de etilo

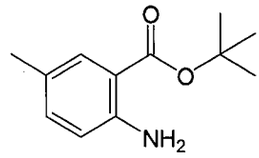
A una solución de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico (7,62 mmol, 1,30 g) en etanol (16 ml), se añadió H_2SO_4 (35 mmol, 1,82 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se disolvió en agua. La solución se neutralizó con solución acuosa 6N de NaOH y se extrajo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

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

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

Intermedio 11

222



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

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

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

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

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

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

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

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

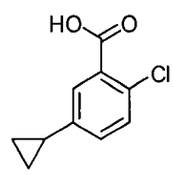
C. 2-Amino-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

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

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

Intermedio 12

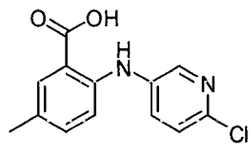


Ácido 2-cloro-5-ciclopropilbenzoico

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

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

Intermedio 13



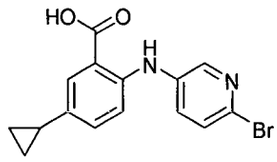
Ácido 2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se calentó a 130ºC durante 16 horas, en atmósfera de argon, una mezcla de 6-cloropiridin-3-amina (11,67 mmol, 1,5 g) y ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (23,34 mmol, 5,02 g), Cu (1,17 mmol, 0,1 g), Cu_2O (0,58 mmol, 0,1 g) y K_2CO_3 (23,34 mmol, 3,2 g) en 1,2-dimetoxietano (15 ml). Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de Celite. Se añadió solución acuosa 2N de HCl hasta pH 6 y el sólido formado se separó por filtración. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con mezclas de DCM/MeOH proporcionando 1,40 g (rendimiento 46%).

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 2,24 (s, 3H), 7,16-7,19 (d, 1H), 7,25-7,27 (d, 1H), 7,36-7,41 (d, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 9,45 (s ancho, 1H).

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

Intermedio 14

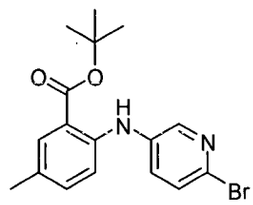


Ácido 2-(6-bromopiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

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

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

Intermedio 15



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

En un tubo schlenck, se calentó a 120ºC durante 3 horas una mezcla de 2-amino-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (2,89 mmol, 0,600 g), 2-bromo-5-yodopiridina (2,89 mmol, 0,822 g), BINAP (0,29 mmol, 0,096 g), $Pd_2(dba)_3$ (0,14 mmol, 0,132 g) y NaO^tBu (5,79 mmol, 0,556

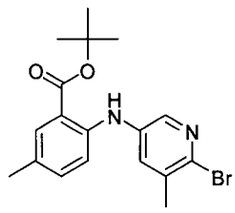
224

g) en tolueno (15 ml). Se añadieron a la reacción bruta agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con más acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (Biotage 40S, SiO_2, hexano: acetato de etilo desde 0% a 10%) proporcionando 0,422 g (rendimiento 40%) del producto esperado.

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,61 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 16



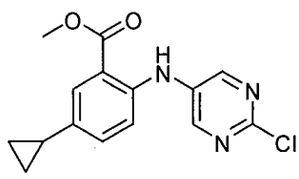
2-(6-Bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

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

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

Intermedio 17

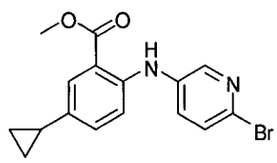


2-(2-Cloropirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

En un tubo schlenck, se calentó a 100ºC durante la noche una mezcla de 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo (descrito en el Intermedio 8 (etapa A) (26,15 mmol, 5 g), 5-bromo-2-cloropirimidina (26,93 mmol, 5,21 g), Xantphos (1,07 mmol, 0,6 g), $Pd_2(dba)_3$ (1,07 mmol, 0,6 g) y Cs_2CO_3 (36,65 mmol, 11,9 g) en dioxano (210 ml). Se añadieron a la reacción bruta agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con más acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa (agua: MeOH/AcN 1:1 desde 0% a 100%) proporcionando 6 g (60% de rendimiento) del producto esperado.

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

Intermedio 18

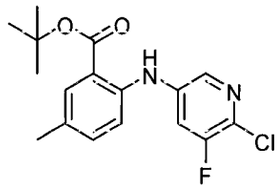


2-(6-Bromopiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

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

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

Intermedio 19

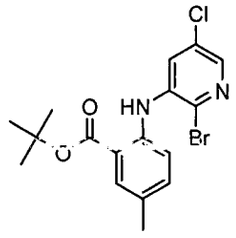


2-(6-Cloro-5-fluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

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

Intermedio 20



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

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

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

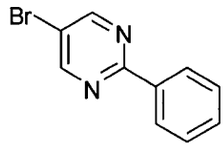
ESI/MS (m/e, %): 336 [$(M+1)^+$, 100]

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

A una solución de 2-(2-óxido-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (1,79 mmol, 0,6 g) en DCM (50 ml), se añadió en porciones $POBr_3$ (4,53 mmol, 1,300 g). La mezcla se llevó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla bruta se vertió en una mezcla de agua, hielo y $NaHCO_3$-K_2CO_3. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y toda la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se

purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,070 g (10% de rendimiento) de 2-(2-bromo-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (20A) y 0,060 g (9% de rendimiento) de 2-(6-bromo-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (20B).

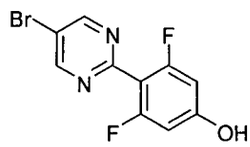
Intermedio 21



Se calentó a 110°C durante la noche en un horno de microondas una mezcla de 5-bromo-2-yodopirimidina (1,76 mmol, 0,500 g), ácido fenilborónico (1,93 mmol, 0,235 g), solución acuosa 2M de K_2CO_3 (4,40 mmol, 2,2 ml), $Pd(PPh_3)_4$ (0,18 mmol, 0,203 g) en dioxano (10 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,329 g (rendimiento 65%) del producto esperado.

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

Intermedio 22



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

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

En un matraz redondo de tres bocas, se añadió una solución de n-BuLi (9,13 mmol, 3,65 ml) en THF (2,5M) a una mezcla de 1,3-difluoro-5-metoxibenceno (8,39 mmol, 0,98 ml) en THF (40 ml) a -78°C en atmósfera de argon. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó hasta -50°C. Se añadió gota a gota una solución de $ZnCl_2$ (9,13 mmol, 18,3 ml) en THF (0,5M) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadieron, respectivamente, una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (7,02 mmol, 2,0 g) en THF (5 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,70 mmol, 0,81 g) y la mezcla bruta se calentó a 40°C durante la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,89 g (39% de rendimiento) del producto esperado.

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

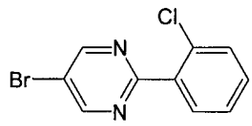
B. 4-(5-Bromopirimidin-2-il)-3,5-difluorofenol

A una solución de 5-bromo-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirimidina (0,887 g, 2,95 mmol) en DCM a 0°C, se añadió gota a gota una solución de BBr_3 (1M en DCM) (22 ml, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Esta mezcla se vertió entonces sobre MeOH frío y se añadió lentamente $NaHCO_3$ sólido hasta pH=4-5. La

suspensión obtenida se filtró y el filtrado se evaporó. El sólido obtenido se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró dando el compuesto deseado como un sólido blanco (0,817 g, 85% de rendimiento).

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

Intermedio 23

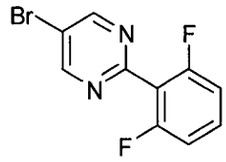


5-Bromo-2-(2-clorofenil)pirimidina

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

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

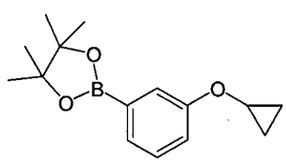
Intermedio 24



En un matraz redondo de tres bocas, se añadió una solución de n-BuLi (7,3 ml) en THF (2,5M) a una mezcla de 1,3-difluorobenceno (11,59 mmol, 2,14 ml) en THF (45 ml) a -78ºC en atmósfera de argon. La mezcla se agitó a -78ºC durante 30 minutos y luego se calentó hasta -50ºC. Se añadió gota a gota una solución de $ZnCl_2$ (11,5 ml) en THF (1M) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadieron, respectivamente, una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (10,53 mmol, 3,0 g) en THF (5 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,74 mmol, 0,85 g) y la mezcla bruta se calentó a 40ºC durante la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de agua-MeOH/AcN proporcionando 1,376 g (rendimiento 49%) del producto esperado.

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

Intermedio 25



2-(3-Ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A. 1-Bromo-3-ciclopropoxibenceno

Se calentó a 180ºC durante 8 horas en un horno de microondas una mezcla de 3-bromofenol (4,80 mmol, 0,83 g), bromociclopropano (27,71 mmol, 2,22 ml), K_2CO_3 (23,15 mmol, 3,2 g)

en DMF (18 ml). Se añadieron agua y éter dietílico y la fase orgánica se evaporó proporcionando 0,85 g del producto esperado.

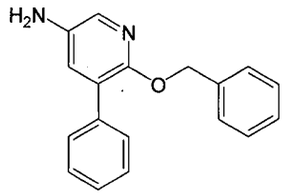
B. Ácido 3-ciclopropoxifenilborónico

Se calentó a 130°C durante 45 minutos, en atmósfera de argon en un horno de microondas una mezcla de 1-bromo-3-ciclopropoxibenceno (1,36 mmol, 0,289 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,11 mmol, 0,321 mmol), $PdCl_2$dppf.DCM (0,14 mmol, 0,112 g), KAcO (6,11 mmol, 0,600 g) en DMSO (3 ml). Se añadió acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con agua y se evaporó. La mezcla bruta se purificó por fase inversa usando un sistema de gradiente de agua/AcN/MeOH proporcionando 0,090 g (rendimiento 23%) del producto esperado.

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

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

Intermedio 26



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

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

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

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

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

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

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

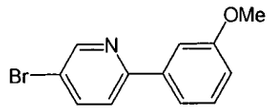
C. 6-(Benciloxi)-5-fenilpiridin-3-amina

Se añadieron 0,1 ml de HCl 35% y 0,27 g de Fe a una solución de 2-(benciloxi)-5-nitro-3-fenilpiridina (0,98 mmol, 0,3 g) en 10 ml de etanol. La mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas. El producto bruto se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó, se añadió acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 4% de $NaHCO_3$, agua y

salmuera. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con mezclas de DCM/MeOH proporcionando 0,22 g (rendimiento 79%) del producto esperado.

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

Intermedio 27



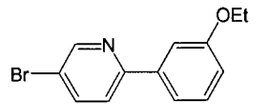
5-Bromo-2-(3-metoxifenil)piridina

En un tubo schlenck, se calentó a 100ºC durante 14 horas una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,11 mmol, 0,500 g), ácido 3-metoxifenilborónico (2,11 mmol, 0,321 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0,21 mmol, 0,172 g), Cs_2CO_3 (6,33 mmol, 2,063 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (14,5 ml), en atmósfera de argon. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 5-bromo-2-(3-metoxifenil)piridina (0,242 g, rendimiento 43%) como producto mayoritario y 2-bromo-5-(3-metoxifenil)piridina (0,039 g) como producto minoritario.

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

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

Intermedio 28



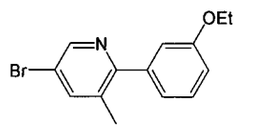
5-Bromo-2-(3-etoxifenil)piridina

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

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

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

Intermedio 29



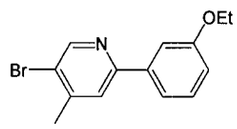
5-Bromo-2-(3-etoxifenil)-3-metilpiridina

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

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

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

Intermedio 30



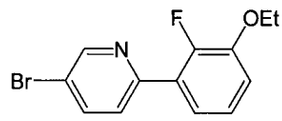
5-Bromo-2-(3-etoxifenil)-4-metilpiridina

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

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

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

Intermedio 31



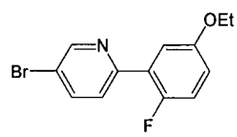
5-Bromo-2-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridina

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

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

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

Intermedio 32



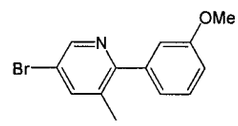
5-Bromo-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridina

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

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 4,08 (c, 2H), 6090 (m, 1H), 7,07 (td, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H).

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

Intermedio 33



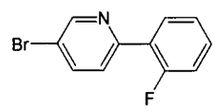
5-Bromo-2-(3-metoxifenil)-3-metilpiridina

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

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

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

Intermedio 34

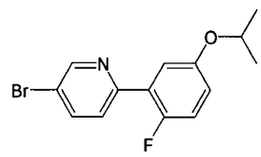


5-Bromo-2-(2-fluorofenil)piridina

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

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

Intermedio 35

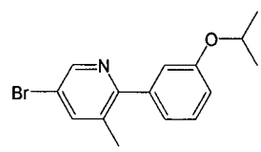


5-Bromo-2-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridina

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

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

Intermedio 36

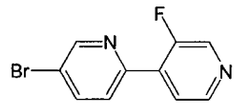


5-Bromo-2-(3-isopropoxifenil)-3-metilpiridina

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

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

Intermedio 37



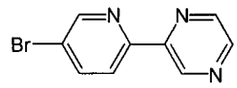
5-Bromo-3'-fluoro-2,4'-bipiridina

En un tubo schlenck, se calentó a 130ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,11 mmol, 0,500 g), 3-fluoro-4-(tributilestannil)piridina (2,32 mmol, 0,896 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,21 mmol, 0,148 g), CuI (0,43 mmol, 0,080 g) en DMF (5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/metanol proporcionando 0,330 g (rendimiento 62%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 7,82-7,85 (d, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 8,54-8,59 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

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

Intermedio 38

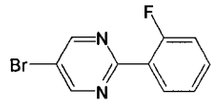


2-(5-Bromopiridin-2-il)pirazina

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

ESI/MS (m/e, %): 236 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 39



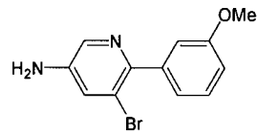
5-Bromo-2-(2-fluorofenil)pirimidina

Se calentó a 110ºC durante la noche en un horno de microondas una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (2,58 mmol, 0,500 g), ácido 2-fluorofenilborónico (3,87 mmol, 0,542 g), solución acuosa 2M de K_2CO_3 (7,76 mmol, 3,9 ml), $Pd(PPh_3)_4$ en dioxano (12 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con

mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,466 g (rendimiento 56%) del producto esperado.

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

Intermedio 40



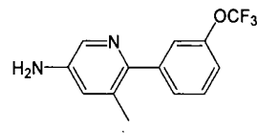
5-Bromo-6-(3-metoxifenil)piridin-3-amina

Se agitó durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla del Intermedio 16B (0,84 mmol, 0,257 g), $ZnBr_2$ (0,17 mmol, 0,038 g) y Pt/C 10% (0,08 mmol, 0,016 g) en acetato de etilo (5 ml). El catalizador se separó por filtración y el sólido se lavó concienzudamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/metanol y proporcionando 0,170 g (rendimiento 73%) del producto esperado.

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

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

Intermedio 41



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

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

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

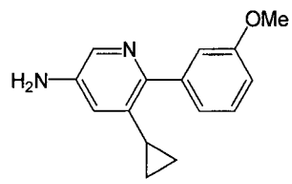
ESI/MS (m/e, %): 299 [$(M+1)^+$, 100].

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

Se obtuvo (0,690 g, rendimiento 79%) siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 7 (procedimiento 2) (etapa D), partiendo de 3-metil-5-nitro-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridina (4,19 mmol, 1,25 g).

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

Intermedio 42.



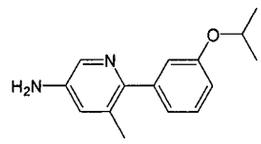
5-Ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-amina

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

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

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

Intermedio 43



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

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

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

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

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

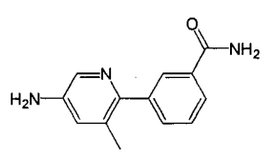
B. 6-(3-Isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-amina

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

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

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

Intermedio 44



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

A. 3-(3-Metil-5-nitropiridin-2-il)benzamida

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

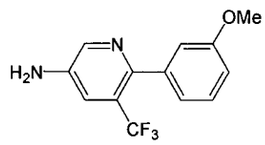
ESI/MS (m/e, %): 258 [$(M+1)^+$, 100].

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

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

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

Intermedio 45



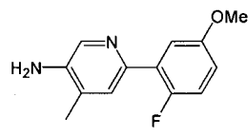
6-(3-Metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

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

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

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

Intermedio 46

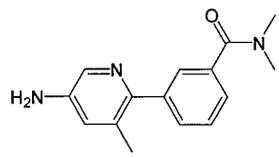


6-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-amina

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

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

Intermedio 47



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

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

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

ESI/MS (m/e, %): 286 [$(M+1)^+$, 100].

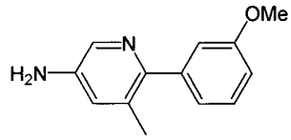
B. 3-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

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

δ RMN de ^1H ($CDCl_3$): 2,23 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,37-7,53 (m, 4H), 8,02 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 256 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 48



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

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

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

δ RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,51 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,93 - 7,20 (m, 3 H), 7,31 - 7,52 (m, 1 H), 8,39 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 9,33 (d, *J*=3,12 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 245 [$(M+1)^+$, 95].

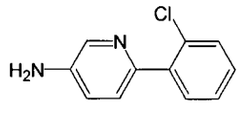
B. 6-(3-Metoxifenil)-5-metilpiridin-3-amina

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

δ RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,29 (s, 3H), 3,50 - 3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,89 (d, *J*=2,73 Hz, 2H), 6,94 - 7,13 (m, 2H), 7,17 - 7,44 (m, 1H), 8,02 (d, *J*=2,34 Hz, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 215 [$(M+1)^+$, 95].

Intermedio 49



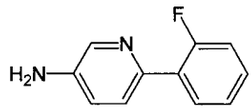
6-(2-Clorofenil)piridin-3-amina

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

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,80 (s, 2H), 7,03-7,07 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,56-7,59 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 205 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 50

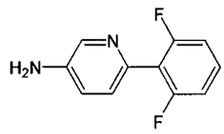


6-(2-Fluorofenil)piridin-3-amina

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

ESI/MS (m/e, %): 189 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 51



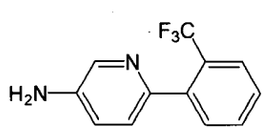
6-(2,6-Difluorofenil)piridin-3-amina

En un matraz redondo de tres bocas, se añadió una solución de n-BuLi (10,2 ml) en THF (2,5M), a una mezcla de 1,3-difluorobenceno (23,24 mmol, 2,29 ml) en THF (30 ml) a -78°C en atmósfera de argon. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó hasta -50°C. Se añadió gota a gota una solución de $ZnCl_2$ (51 ml) en THF (0,5M) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadieron una solución de 6-bromopiridin-3-amina (11,56 mmol, 2,0 g) en THF (20 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,16 mmol, 1,3 g), respectivamente y la mezcla bruta se calentó a 40°C durante la noche. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de agua-MeOH/AcN proporcionando 0,72 g (rendimiento 30%) del producto esperado.

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,83 (s, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,06-7,09 (d, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 8,24 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 207 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 52

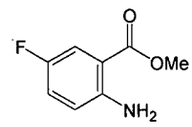


6-(2-(Trifluorometil)fenil)piridin-3-amina

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

SI/MS (m/e, %): 239 [$(M+1)^+$, 100].

Intermedio 53



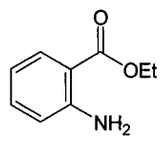
2-Amino-5-fluorobenzoato de metilo

Se calentó a 100°C durante la noche una solución de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (9,29 mmol, 1,440 g) en una mezcla de HCl/MeOH (3N, 30 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre DCM y solución acuosa saturada de K_2CO_3. La fase orgánica se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,650 g (rendimiento 42%) del producto esperado.

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

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

Intermedio 54

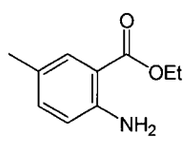


2-Aminobenzoato de etilo

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

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

Intermedio 55



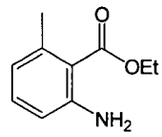
2-Amino-5-metilbenzoato de etilo

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

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

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

Intermedio 56



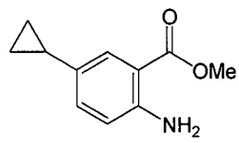
2-Amino-6-metilbenzoato de etilo

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

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,37-1,42 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,38-4,41 (c, 2H), 5,08 (s ancho, 2H), 6,52-6,54 (m, 2H), 7,05-7,10 (t, 1H).

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

Intermedio 57



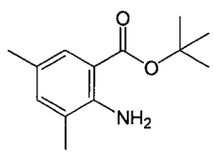
2-Amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo

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

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

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

Intermedio 58.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

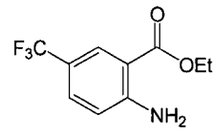
C. 2-Amino-3,5-dimetilbenzoato de *terc*-butilo

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

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

ESI/MS (m/e, %): 222 [(M+1)$^+$, 33].

Intermedio 59.



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

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

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

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

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

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

En un matraz redondo de tres bocas, se enfrió hasta -78ºC una mezcla de 4-(trifluorometil)fenil-carbamato de *terc*-butilo (11,5 mmol, 3,0 g) y TMDEA (34,4 mmol, 5,2 ml) en éter etílico anhidro (70 ml). Se añadió lentamente durante 20 minutos a -65ºC una

solución de n-BuLi 2,5M (34,4 mmol, 13,8 ml) en hexanos. Después de 10 minutos a -78ºC, la mezcla se calentó a -10ºC y se agitó durante 2 horas. La solución se enfrió hasta -78ºC y se hizo borbotear CO_2 secado durante 1 hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (35 ml) y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se evaporó y la mezcla bruta se purificó por SiO_2 eluyendo con mezclas de DCM/MeOH proporcionando 2,2 g (rendimiento 85%) del producto esperado.

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

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

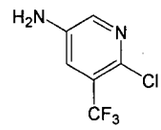
C. 2-Amino-5-(trifluorometil)benzoato de etilo

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

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

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

Intermedio 60



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

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

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

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

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

En un tubo Schlenk, se calentó a 70ºC durante 3 horas en atmósfera de argon una mezcla de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (17,58 mmol, 5,00 g), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (3,79 mmol, 1,12 ml) y CuI (2,64 mmol, 0,5 g) en DMF (30 ml). Se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (4,40 mmol, 0,6 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante

16 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre acetato de etilo y agua. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre mezclas de hexano/DCM eluyendo sobre SiO_2 proporcionando 1,19 g (rendimiento 30%) del producto esperado.

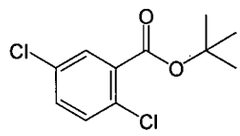
δ RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 8,82 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

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

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

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

Intermedio 61



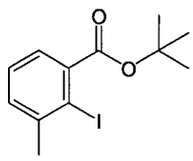
2,5-Diclorobenzoato de *terc*-butilo

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

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

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

Intermedio 62



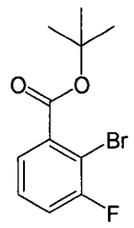
2-Yodo-3-metilbenzoato de *terc*-butilo

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

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

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

Intermedio 63

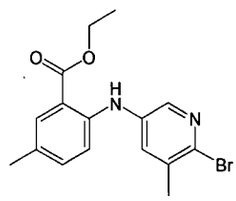


2-Bromo-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo

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

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

Intermedio 64

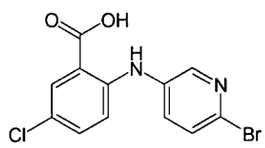


2-(6-Bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

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

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

Intermedio 65

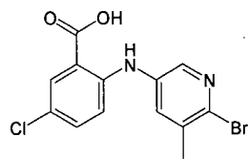


Ácido 2-(6-bromopiridin-3-ilamino)-5-clorobenzoico

Se calentó en un horno de microondas a 130ºC durante 14 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 6-bromopiridin-3-amina (27,27 mmol, 4,70 g), ácido 2,5-diclorobenzoico (54,34 mmol, 10,38 g), Cu (2,71 mmol, 0,2 g), Cu_2O (1,36 mmol, 0,2 g) y K_2CO_3 (54,27 mmol, 7,5 g) en 1,2-dimetoxietano (40 ml). Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de Celite y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de K_2CO_3 y salmuera. El disolvente se evaporó proporcionando 3,08 g (rendimiento 31%) del producto esperado.

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

Intermedio 66

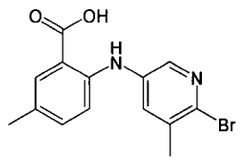


Ácido 2-(6-bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-clorobenzoico

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

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

Intermedio 67

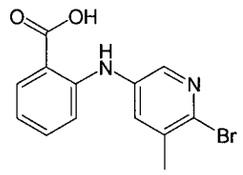


Ácido 2-(6-bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

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

Intermedio 68

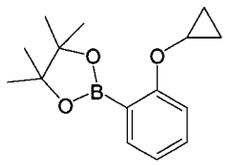


Ácido 2-(6-bromo-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

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

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

Intermedio 69



2-(2-Ciclopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A. 1-Bromo-2-ciclopropoxibenceno

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

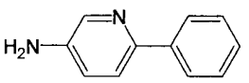
B. Ácido 2-ciclopropoxifenilborónico

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

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

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

Intermedio 70

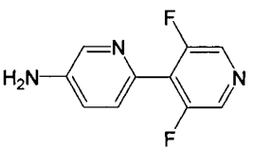


6-Fenilpiridin-3-amina

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

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

Intermedio 71

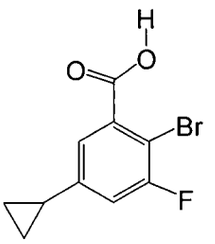


3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-amina

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

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

Intermedio 72



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

A. ácido 3-ciclopropil-5-fluorobenzoico

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

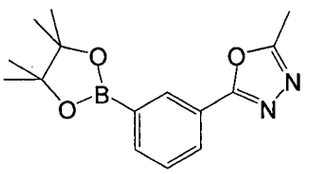
ESI/MS (m/e, %): 179 [(M-1)$^-$, 100].

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

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

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

Intermedio 73



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

A. 3-yodobenzoato de etilo

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

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

B. 3-yodobenzohidrazida

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

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

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

En un tubo Schlenk, una mezcla de 3-yodobenzohidrazida (510mg, 1,95mmol) y 1,1,1-trietoxietano (1,14ml, 6,23mmol) en ácido acético (15ml) se calentó a 150 durante 3h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con una

solución al 4% de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó, filtró y concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 92%).

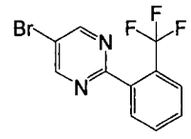
ESI/MS (m/e, %): 287 [$(M+1)^+$, 100]

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

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

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,4 (s, 12 H) 2,6 (s, 3 H) 7,5 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H) 8,0 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H) 8,2 (m, 1 H) 8,4 (s, 1 H)

Intermedio 74



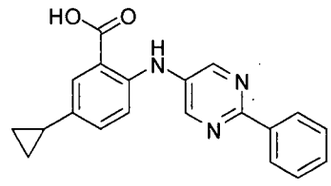
5-bromo-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidina

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

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

EJEMPLOS

Ejemplo 1



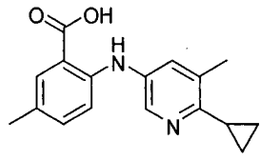
Ácido 5-ciclopropil-2-(2-fenilpirimidin-5-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 130ºC durante la noche, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 8 (0,20g, 1,15 mmol), Intermedio 21 (0,30, 1,15 mmol), carbonato potásico (1,72 mmol, 0,238 g), Cu_2O (0,06 mmol, 0,008 g) y Cu (0,11 mmol, 0,007 g) en DME (5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2/ MeOH proporcionando 0,120 g (57% de rendimiento) del compuesto esperado.

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

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

Ejemplo 2



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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante 72 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 16 (1,33 mmol, 0,502 g), ácido ciclopropilborónico (1,83 mmol, 0,157 g), K_3PO_4 (4,52 mmol, 0,960 g), PCy_3 (0,14 mmol, 0,040 g) y $Pd(AcO)_2$ (0,07 mmol, 0,015 g) en una mezcla de tolueno/agua 20:1 (25 ml). La mezcla bruta se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente proporcionando 0,514 g (83% de rendimiento) del producto esperado.

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

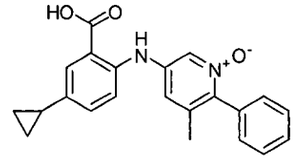
B. Ácido 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,75-1,06 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H,) 7,03 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,15 (s, 1H,) 9,35 (s, 1H).

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

Ejemplo 3



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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 9 (0,67 mmol, 0,150 g), Intermedio 2 (0,67 mmol, 0,123 g), Cs_2CO_3 (0,94 mmol, 0,3 g), xanthpos (0,13 mmol, 0,077 g) y $Pd_2(dba)_3$ (0,07 mmol, 0,061 g) en dioxano (2,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó proporcionando 0,245 g (rendimiento 99%) del producto esperado.

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

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

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en etanol (5 ml) y se añadió solución acuosa 2N de NaOH (0,67 ml). La mezcla se calentó a 60ºC durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. El pH se llevó a 6,5 y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con $MeOH/NH_3$ 10:1 proporcionando 0,070 g (rendimiento 29%) del producto esperado.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,63 (c, 2H), 0,90 (c, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38-7,58 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 345 [(M+1)+, 100].

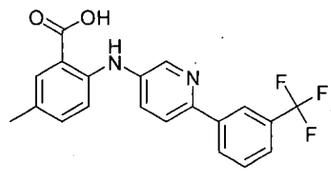
C. 1-Óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina

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

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,62 (d, 2H), 0,92 (d, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,31 (s, 3H), 7,46 (s, 3H), 7,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 361 [(M+1)+, 100].

Ejemplo 4



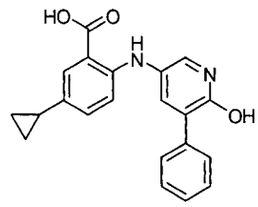
Ácido 5-metil-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 120ºC durante la noche, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 13 (0,57 mmol, 0,150 g), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,63 mmol, 0,119 g), carbonato de cesio (1,71 mmol, 0,558 g) y $PdCl_2dppf.CH_2Cl_2$ (0,006 mmol, 0,047 g) en dioxano / agua 3:1 (4 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2/ MeOH proporcionando 0,120 g (56% de rendimiento) del compuesto esperado.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,27 (s, 3H), 7,31-7,33 (m, 3H), 7,73-7,76 (m, 4H), 8,04-8,22 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,64 (s ancho, 1H).

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

Ejemplo 5



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

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

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

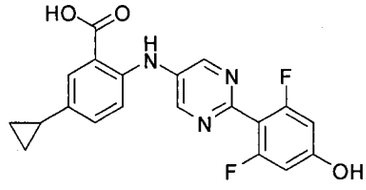
ESI/MS (m/e, %): 437 [$(M+1)^+$, 100].

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

Una solución de 2-(6-(benciloxi)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo (0,34 mmol, 0,155 g) en TFA (1,3 ml) se agitó a 45ºC durante 30 minutos. El disolvente se separó a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en etanol (2 ml), se añadió NaOH acuoso 2N y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se separó y el producto bruto se neutralizó con HCl acuoso 2N y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó por intercambio iónico a través de un cartucho SCX, dando 0,060 g (50% de rendimiento).

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

Ejemplo 6



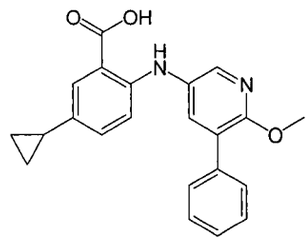
Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

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

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 6,6 (d, J=9,4 Hz, 2 H) 7,1 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 10,9 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 384 [$(M+1)^+$, 100]

Ejemplo 7



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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 120ºC durante 18 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 9 (0,45 mmol, 0,1 g), Intermedio 3 (0,42 mmol, 0,085 g), Pd_2dba_3 (0,04 mmol, 0,041 g), xantphos (0,09 mmol, 0,052 g) y Cs_2CO_3 (0,62 mmol, 0,2 g) en dioxano (3 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de diclorometano/ metanol proporcionando 0,035 g del derivado éster correspondiente.

ESI/MS (m/e, %): 389 [$(M+1)^+$, 100].

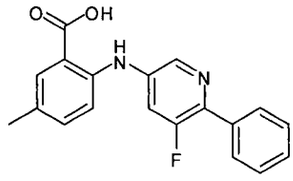
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la Etapa A en 2,5 ml de etanol y se añadieron 0,180 ml de solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se calentó a 60ºC durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. El pH se llevó hasta 6,5 y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con MeOH/NH_3 10:1 proporcionando 0,025 g (rendimiento 77%) del producto esperado.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,63 (m, 2 H) 0,79 - 1,16 (m, 2 H) 1,64 - 2,09 (m, 1 H) 3,81 - 4,34 (m, 3 H) 6,69 - 7,03 (m, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,21 - 8,01 (m, 7 H) 8,08 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 361 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 8



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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 120ºC durante 5 horas en un horno de microondas una mezcla del Intermedio 19 (0,99 mmol, 0,332 g), ácido fenilborónico (1,48 mmol, 0,180 g), carbonato potásico (3,15 mmol, 0,436 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 mmol, 0,114 g) en DMF (10 ml). La mezcla bruta se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo proporcionando 0,313 g (68% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 384 [$(M+1)^+$, 100]

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

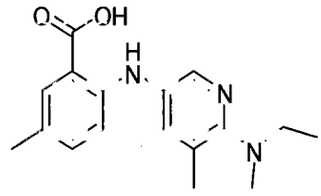
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,83 mmol, 0,313 g) en TFA (5 ml). El disolvente se redujo a presión reducida y la mezcla bruta se purificó por cromatografía de

fase inversa usando un gradiente de 30% a 100% (Agua-ACN) y proporcionando 0,119 g (40% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,29 (s, 3 H) 7,29 - 7,55 (m, 6 H) 7,64 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,56 - 9,76 (m, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 323 [$(M+1)^+$, 100]

Ejemplo 9



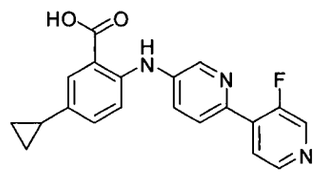
Ácido 2-(6-(etil(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se añadieron *N*-metiletanamina (0,1 ml, 1,16 mmol) y K^{t}BuO (1,67 mmol, 0,187 g) a una solución del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,4 g) en dioxano seco (3,5 ml). Se hizo borbotear nitrógeno a través de la misma. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,01 mmol, 0,01 g) y cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (0,03 mmol, 0,014 g) y se hizo borbotear de nuevo el gas inerte. Se calentó en el microondas a 120ºC durante 5h. Se añadieron 0,207 ml (2,40 mmol) más de amina, 560 mg (5,00 mmol) de K^{t}BuO, 30 mg (0,03 mmol) de $Pd_2(dba)_3$, 42 mg (0,09 mmol) de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio y 1 ml más de disolvente. La atmósfera inerte de reestableció. Se calentó en el microondas durante 5 horas más en las condiciones anteriores. Se vertió en agua y se lavó con éter dietílico. La fase acuosa básica se acidificó hasta pH:1-3 y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol 10:0,5) proporcionando 0,08 g (2% de rendimiento) del compuesto esperado.

RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,08 (t, J=7,19 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 3,05 (c, J=7,19 Hz, 2 H), 6,90 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=8,40, 1,95 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=1,95 Hz,1 H), 7,99 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 300 [$(M+1)^+$, 100]

Ejemplo 10



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

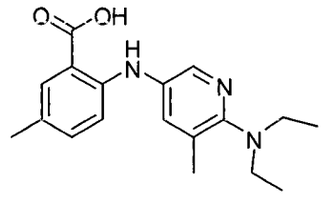
En un tubo schlenk, se calentó a 120ºC durante la noche una mezcla del Intermedio 14 (1,66 mmol, 0,676 g), 3-fluoro-4-(tributilestannil)piridina (1,66 mmol, 0,642 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0,17 mmol, 0,136 g) y CuI (0,33 mmol, 0,063 g) en DMF (12 ml). La mezcla

se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se extrajo entre éter etílico y agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo y proporcionando 0,049 g (9% de rendimiento) del producto esperado.

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

ESI/MS (m/e, %): 350 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 11



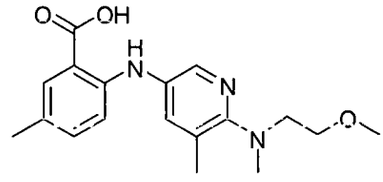
Ácido 2-(6-(dietilamino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,00 (t, J=7,03 Hz, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,11 (c, J=7,03 Hz, 4 H), 6,93 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 1 H), 7,44 (d, J=2,00 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,02 (d, J=2,73 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 12,98 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 314 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 12



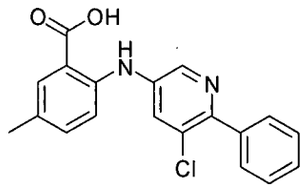
Ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

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

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

Ejemplo 13



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

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

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

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

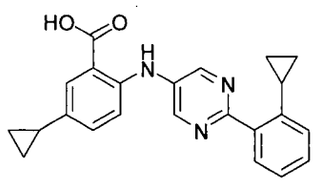
B. Ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

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

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

Ejemplo 14



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

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

En un tubo schlenk, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla de 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo (descrito en el Intermedio 8 (etapa A)) (0,75 mmol, 0,165 g), Intermedio 23 (5-bromo-2-(2-clorofenil)pirimidina) (0,75 mmol, 0,202 g), Cs_2CO_3 (1,06 mmol, 0,345 g), xanthpos (0,15 mmol, 0,089 g) y $Pd_2(dba)_3$ (0,08 mmol, 0,074 g) en dioxano (4 ml). Después de filtrar sobre Celite, el disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con hexano/acetato de etilo proporcionando 0,210 g (72% de rendimiento) del derivado éster correspondiente.

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

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

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en metanol (3 ml) y se añadió solución acuosa 2N de NaOH (1 ml). La mezcla se calentó a 60ºC durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. El pH se llevó hasta 6,5 y se extrajo con

$CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó sobre a SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH al 2% proporcionando 0,170 g (rendimiento 81%) del producto esperado.

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

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

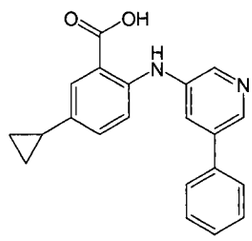
C. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

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

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

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

Ejemplo 15



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

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

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

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

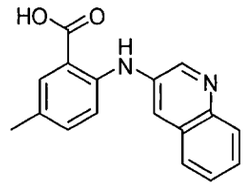
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

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

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

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

Ejemplo 16



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

A. 5-Metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoato de etilo

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

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

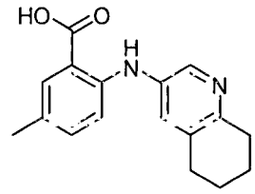
B. Ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico

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

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

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

Ejemplo 17



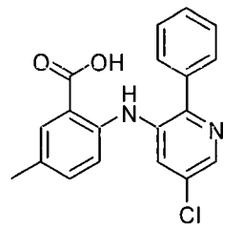
Ácido 5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilamino)benzoico

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

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

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

Ejemplo 18



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

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

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

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

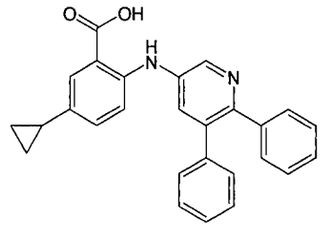
B. Ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

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

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

Ejemplo 19



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

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

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

ESI/MS (m/e, %): 435 [(M+1)$^+$, 100].

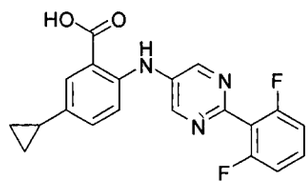
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5, 6-difenilpiridin-3-ilamino) benzoico

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

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,65 (d, 2 H) 0,90 (d, 2 H) 1,75 - 1,99 (m, 1 H) 7,06 - 7,41 (m, 12 H) 7,61 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 407 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 20



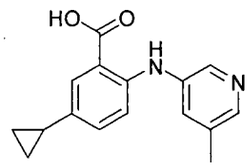
Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

En un tubo schlenk, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 8 (0,90 g, 5,77 mmol) y el Intermedio 24 (1,38 g, 5,09 mmol), Cs_2CO_3 (12,18 mmol, 3,97 g), xanthpos (1,02 mmol, 0,59 g) y $Pd_2(dba)_3$ (0,51 mmol, 0,47 g) en dioxano (30 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua acidulada y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se trituró con DCM dando 1,145 g (61% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,6 (m, 2H) 0,9 (m, 2H) 1,9 (m, 1H) 7,2 (m, 3H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (d, *J*=2,3 Hz, 1H) 8,8 (s, 2H) 9,5 (s, 1H) 13,3 (s, 1H).

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

Ejemplo 21



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

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

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

ESI/MS (m/e, %): 297 [$(M+1)^+$, 100].

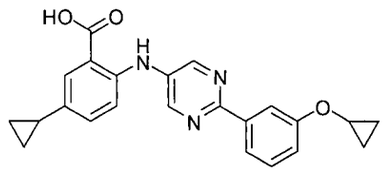
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en 4 ml de etanol y se añadieron 0,4 ml de solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se agitó a 25ºC durante 16 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. Se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con $CHCl_3$ proporcionando 0,06 g (rendimiento 60%) del producto esperado.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 0,59 (d, 2H), 0,90 (d, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 7,16 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26 (s, 1 H).

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

Ejemplo 22



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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 17 (0,305 g, 1 mmol) y el Intermedio 25 (0,260 g, 1 mmol), K_2CO_3 2M (1,98 mmol, 1 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 mmol, 0,114 g) en dioxano (7 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,205 g (49% de rendimiento) del producto esperado.

ESI/MS (m/e, %): 402 [$(M+1)^+$, 100].

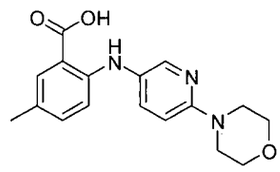
B. Ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

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

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

ESI/MS (m/e, %): 388 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 23



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

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

Se añadió morfolina (0,55 mmol, 0,050 g) a una solución del Intermedio 15 (0,28 mmol, 0,1 g) en etoxietanol (1 ml). La mezcla se calentó a 130ºC durante 16 horas en un tubo sellado. Se añadieron 0,050 g (0,55 mmol) de morfolina y la mezcla se calentó a 130ºC durante otras 24 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó por SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,056 g (55% de rendimiento) del producto esperado.

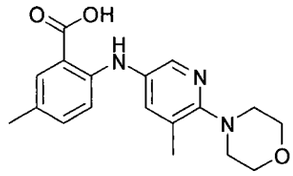
ESI/MS (m/e, %): 370 [$(M+1)^+$, 100]

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

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

ESI/MS (m/e, %): 314 [$(M+1)^+$, 100]

Ejemplo 24



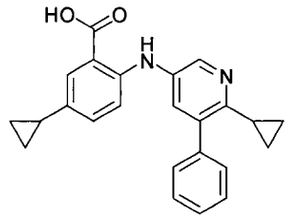
Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico

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

RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,19 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,99 (m, 4H), 3,54 - 3,91 (m, 4H), 6,93 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,62 - 10,25 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 328 [$(M+1)^+$, 100]

Ejemplo 25



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

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

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

ESI/MS (m/e, %): 399 [$(M+1)^+$, 100].

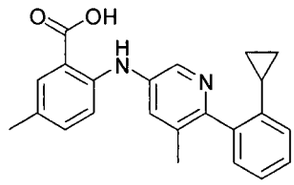
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico

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

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,55 - 0,71 (m, 2H), 0,78 - 0,99 (m, 4H), 1,07 - 1,20 (m, 2H), 1,76 - 1,93 (m, 1H), 1,96 - 2,23 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,33 - 7,56 (m, 6H), 7,78 (s, 1H), 8,28 - 8,57 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 371 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 26



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

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

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

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

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

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

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

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

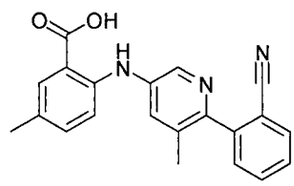
C. 2-(6-(2-Ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico ácido

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

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

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

Ejemplo 27



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

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

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

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

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

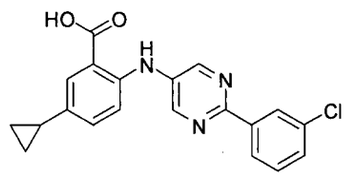
B. Ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

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

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

Ejemplo 28



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

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

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

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

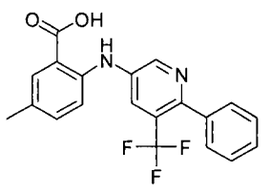
B. Ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

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

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,6 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,3 (m, 2H), 8,8 (s, 2H), 9,5 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

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

Ejemplo 29

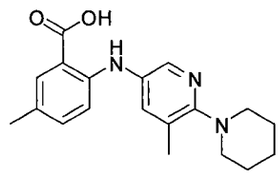


Ácido 5-metil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 130ºC durante la noche, en atmósfera de argon, una mezcla de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (0,57 mmol, 0,120 g), Intermedio 1 (1,12 mmol, 0,265 g), carbonato potásico (1,12 mmol, 0,153 g), Cu_2O (0,06 mmol, 0,008 g) y Cu (0,06 mmol, 0,004 g) en DME (2 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2/ MeOH proporcionando 0,120 g (57% de rendimiento) del compuesto esperado.

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

Ejemplo 30



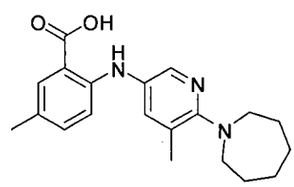
Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)benzoico

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

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,43 - 1,78 (m, 6H), 2,07 - 2,30 (m, 6H), 2,74 - 3,11 (m, 4H), 6,92 (d, J=8,69 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,69, 2,15 Hz, 1H), 7,41 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,73 Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 326 [$(M+1)^+$, 100]

Ejemplo 31



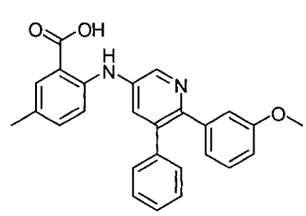
Ácido 2-(6-(azepan-1-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

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

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

Ejemplo 32



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

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

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

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

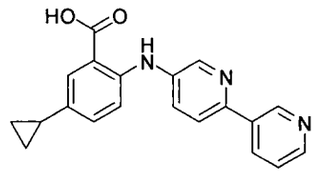
B. Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

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

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

Ejemplo 33



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

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

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

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

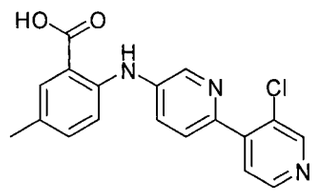
B. Ácido 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

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

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

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

Ejemplo 34



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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 120ºC durante 18 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 15 (0,77 mmol, 0,28 g), 3-cloro-4-(tributilestannil)piridina (0,86 mmol, 0,345 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,08 mmol, 0,055 g) y CuI (0,16 mmol, 0,03 g) en dioxano (4 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se extrajo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de diclorometano/ metanol proporcionando 0,3 g (rendimiento 98%) del derivado éster correspondiente.

ESI/MS (m/e, %): 396[$(M+1)^+$, 100].

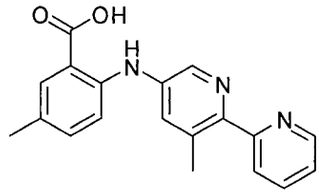
B. Ácido 2-(3'-cloro-2, 4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

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

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,28 (s, 3H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 8,53 - 8,67 (m, 2H).

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

Ejemplo 35



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

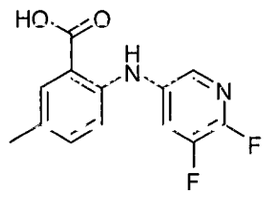
Se añadió 2-(tributilestannil)piridina (1,56 mmol, 0,574 g) a una solución del Intermedio 16 (1,07 mmol, 0,403 g) en DMF (7 ml). Se hizo borbotear nitrógeno a su través y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,08 mmol, 0,091 g). Se calentó en el microondas a 120ºC durante 5h. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano: acetato de etilo 1:1) proporcionando 0,310 g (77% de rendimiento) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,50 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,23 - 7,43 (m, 3H), 7,52 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,89 (d, J=3,51 Hz, 2H), 8,39 (d, J=2,34 Hz, 1H), 8,63 (d, J=5,08 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).

266

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

Ejemplo 36



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

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

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

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

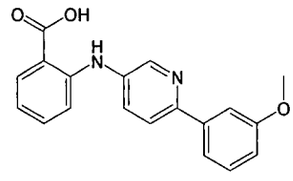
B. Ácido 2-(5, 6-difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

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

RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,32 (s, 3 H) 6,86 - 7,15 (m, 1 H) 7,37 - 7,68 (m, 1 H) 7,88 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 325 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 37



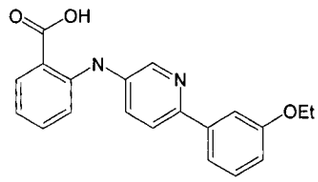
Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 110°C durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla de 5-bromo-2-(3-metoxifenil)piridina (Intermedio 27, 0,91 mmol, 0,23 g), 2-aminobenzoato de etilo (Intermedio 33, 0,91 mmol, 0,15 g), BINAP (0,05 mmol, 0,028 g), $Pd_2(dba)_3$ (0,05 mmol, 0,042 g) y NaO^tBu (1,82 mmol, 0,175 g) en tolueno (4 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con solución acuosa de HCl 2N y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,078 g (rendimiento 26%) del compuesto esperado.

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,93 (s, 3H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,97-7-01 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H), 8,09-8,12 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,67 (s ancho, 1H).

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

Ejemplo 38



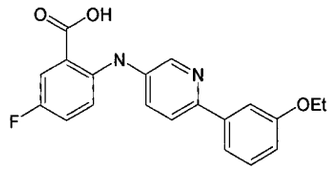
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 19%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (1,09 mmol, 0,180 g) y el Intermedio 28 (1,09 mmol, 0,303 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,42-1,47 (t, 3H), 4,11-4,16 (c, 2H), 6,82-6,86 (t, 1H), 6,94-6,97 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 8,07-8,10 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,72 (s ancho, 1H).

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

Ejemplo 39



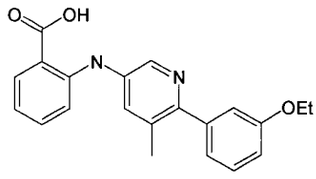
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-fluorobenzoico

Se obtuvo (0,090 g, rendimiento 43%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 53 (0,59 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 28 (0,59 mmol, 0,164 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,32-1,37 (t, 3H), 4,05-4,12 (c, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,90-7,93 (d, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 9,52 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 40



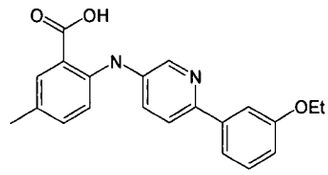
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,050 g, rendimiento 20%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,91 mmol, 0,165 g) y el Intermedio 29 (0,91 mmol, 0,265 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,40-1,44 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,08-4,13 (c, 2H), 6,79-6,83 (t, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,79 (s ancho, 1H).

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

Ejemplo 41



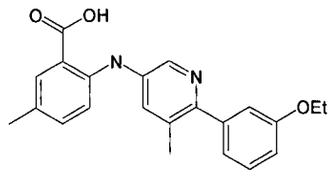
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 51%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 55 (0,84 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 28 (0,91 mmol, 0,233 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,45 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

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

Ejemplo 42



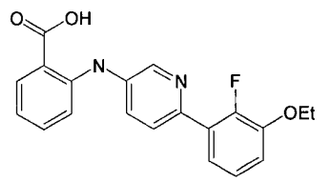
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,036 g, rendimiento 18%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 55 (0,56 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 29 (0,56 mmol, 0,163 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,38-1,43 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,07-4,12 (c, 2H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,33-7,37 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,10 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 43



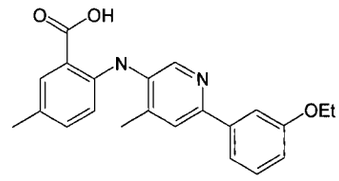
Ácido 2-(6-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 46%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,91 mmol, 0,165 g) y el Intermedio 31 (0,91mmol, 0,269 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,49 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 44



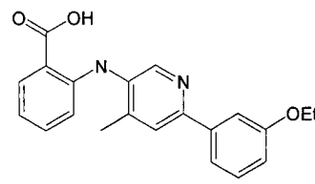
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,158 g, rendimiento 78%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 55 (0,56 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 30 (0,56 mmol, 0,292 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,32-1,37 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,07-4,12 (c, 2H), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,32-7,38 (t, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,47 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 363[(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 45



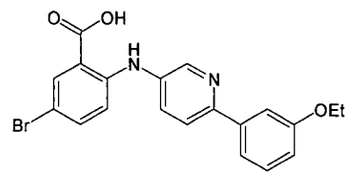
Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 33%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,61 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 30 (0,61 mmol, 0,176 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,43-1,48 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,12-4,19 (c, 2H), 6,77-6,82 (t, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,06-8,08 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,31 (s ancho, 1H).

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

Ejemplo 46



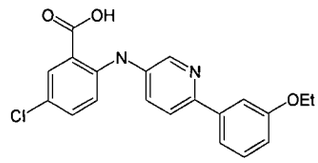
Ácido 5-bromo-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,072 g, rendimiento 40%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (0,43 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 28 (0,43 mmol, 0,121 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, MeOD): 1,30-1,34 (t, 3H), 3,98-4,05 (c, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 7,13-7,26 (t, 1H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,68-7,73 (m, 2H), 8,00-8,02 (m, 1H), 8,39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 413 [(M+1)$^+$, 100]; 415 [(M+1)$^+$, 97,4].

Ejemplo 47



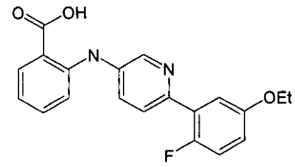
Ácido 5-cloro-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,081 g, rendimiento 41%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo de 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (0,54 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 28 (0,54 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,32-1,37 (t, 3H), 4,05-4,13 (c, 2H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,26-7,28 (d, 1H), 7,33-7,39 (t, 1H), 7,44-7,47 (d, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93-7,96 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,71 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): [369 (M+1)$^+$, 100; 371(M+1)$^+$, 32].

Ejemplo 48



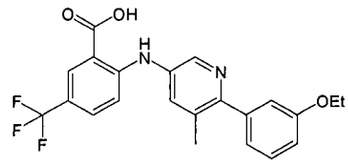
Ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,040 g, rendimiento 19%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 partiendo del Intermedio 54 (0,61 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 32 (0,61 mmol, 0,179 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 4,10 (c, 2H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,62 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 49



Ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

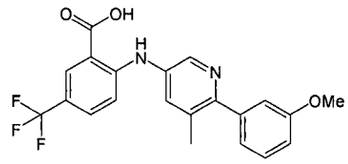
En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 29 (0,66 mmol, 0,194 g), Intermedio 59 (0,66 mmol, 0,155 g), BINAP (0,07 mmol, 0,041 g), $Pd_2(dba)_3$ (0,03 mmol, 0,030 g) y NaO^{t}Bu (1,66 mmol, 0,159 g) en tolueno (4 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con solución acuosa de HCl 2N y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se disolvió en etanol (3 ml) y se añadieron 0,2 ml de NaOH acuoso 2N y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El residuo sólido se trituró con agua, se neutralizó con solución acuosa de HCl 2N y se extrajo con

$CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,061 g (rendimiento 21%) del compuesto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,31-1,35 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,02-4,06 (c, 2H), 6,91-6,94 (d, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 12,42 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 417 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 50



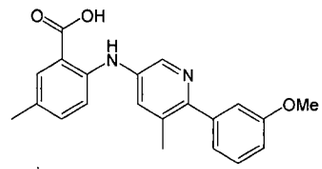
Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

Se obtuvo (0,050 g, rendimiento 27%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 49 partiendo del Intermedio 59 (0,43 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 33 (0,43 mmol, 0,12 g).

δ RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,32 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,15 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 51



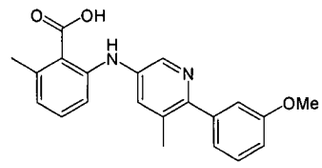
Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 33 (2,55 mmol, 0,71 g), Intermedio 55 (2,57 mmol, 0,46 g), BINAP (0,25 mmol, 0,158 g), $Pd_2(dba)_3$ (0,13 mmol, 0,116 g) y NaO^tBu (6,35 mmol, 0,610 g) en tolueno (20 ml). El disolvente se evaporó, el residuo sólido se suspendió en agua, se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionando 0,580 g (rendimiento 65%) del compuesto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

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

Ejemplo 52



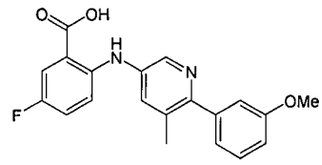
Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-6-metilbenzoico

Se obtuvo (0,085 g, rendimiento 32%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 56 (0,76 mmol, 0,212 g) y el Intermedio 33 (0,76 mmol, 0,136 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,74-6,76 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,32-7,36 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

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

Ejemplo 53



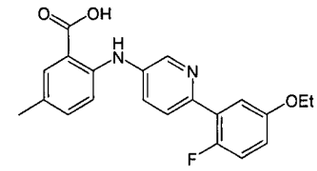
Ácido 5-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,043 g, rendimiento 22%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 53 (0,53 mmol, 0,148 g) y el Intermedio 33 (0,53 mmol, 0,090 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,31 (s, 3H), 3,78 (S, 3H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62-7,65 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 54



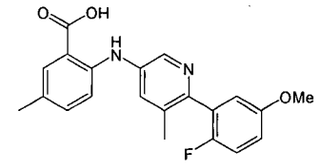
Ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,110 g, rendimiento 37%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (0,81 mmol, 0,240 g) y el Intermedio 32 (0,82 mmol, 0,147 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,39 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,12 (c, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,80 (m, 3H), 8,64 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 55



Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 64 (0,14 mmol, 0,050 g), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,14 mmol, 0,024 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0,01 mmol, 0,012 g) y Cs_2CO_3 (0,43 mmol, 0,140 g) en una mezcla 4:1 de dioxano/agua (1,5 ml). El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con MeOH:NH_3 10:1 y proporcionando 0,048 g del derivado éster correspondiente.

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

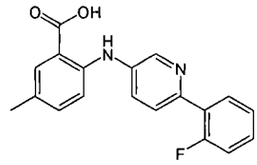
B. Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa en 2 ml de etanol y se añadieron 0,150 ml de solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se calentó a 60ºC durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. Se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó sobre un cartucho SCX eluyendo con MeOH/NH_3 10:1 proporcionando 0,030 g (rendimiento 67%) del producto esperado.

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 2,25 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 56



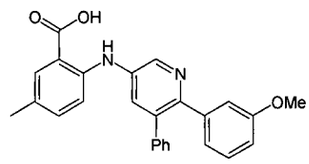
Ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,08 g, rendimiento 28%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (0,85 mmol, 0,213 g) y el Intermedio 34 (0,0,85 mmol, 0,140 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 2,25 (s, 3H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,53 (s, 1H).

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

Ejemplo 57



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

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

En un tubo schlenck, se calentó a 110ºC durante 12 horas, en atmósfera de argon, una mezcla del Intermedio 10 (0,81 mmol, 0,161 g), Intermedio 7 (0,81 mmol, 0,223 g), Cs_2CO_3 (1,13 mmol, 0,369 g), xanthpos (0,16 mmol, 0,094 g) y $Pd_2(dba)_3$ (0,08 mmol, 0,074 g) en

dioxano (3 ml). Después de filtrar sobre Celite, el disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó sobre SiO_2 eluyendo con hexano/acetato de etilo proporcionando 0,100 g (rendimiento 28%) del derivado éster correspondiente.

δ RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,41-1,46 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,35-4,42 (c, 2H), 6,77-6,80 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,92-6,94 (d, 1H), 7,11-7,14 (s, 1H), 7,19-7,35 (m, 7H), 7,59-7,61 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61-7,63 (d, 1H), 9,52 (s, 1H).

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

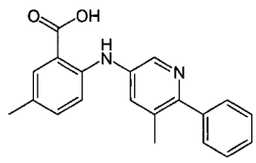
B. Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se disolvió en etanol (5 ml) el residuo sólido obtenido en la etapa A y se añadió solución acuosa 2N de NaOH (0,250 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se suspendió en agua. Se llevó el pH a 6,5 y se extrajo con $CHCl_3$. La mezcla bruta se purificó sobre a SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH al 2% proporcionando 0,060 g (rendimiento 63%) del producto esperado.

δ RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,24 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 6,75-6,84 (m, 2H), 7,09-7,15 (t, 1H), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,60 (s ancho, 1H).

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

Ejemplo 58



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

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (1g, rendimiento 57%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (5,03 mmol, 1 g) y el Intermedio 2 (5,05 mmol, 0,93 g).

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

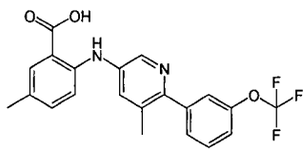
B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,51 g, rendimiento 52%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo (1g, 3,18 mmol).

δ RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 2,27 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,39-7,56 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

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

Ejemplo 59



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

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,083 g, rendimiento 38%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,50 mmol, 0,1 g) y el Intermedio 41 (0,50 mmol, 0,135 g).

ESI/MS (m/e, %): 431 [$(M+1)^+$, 100].

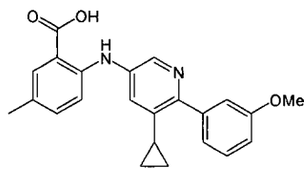
B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,50 g, rendimiento 64%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,083g, 0,19 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,34 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63-7,65 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,46 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 60



Ácido 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(5-Ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,047 g, rendimiento 27%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,42 mmol, 0,082 g) y el Intermedio 42 (0,42 mmol, 0,100 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,68-0,73 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,42-1,46 (t, 3H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,35-4,42 (c, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 9,38 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [$(M+1)^+$, 100].

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

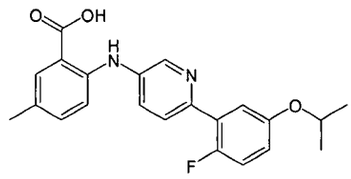
Se obtuvo (0,32 g, rendimiento 73%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,047g, 0,12 mmol).

276

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 0,72-0,76 (m, 2H), 0,90-0,93 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 6,93-6,96 (d, 1H), 7,15-7,23 (m, 4H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,34-7,38 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,45 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 375 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 61



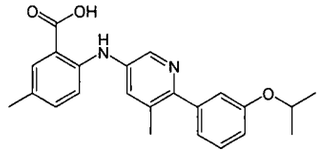
Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,065 g, rendimiento 17%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (1 mmol, 0,180 g) y el Intermedio 35 (1 mmol, 0,311 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,34-1,36 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,55-4,64 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,04-7,10 (t, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,62 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 381 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 62



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

A. 2-(6-(3-Isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,204 g, rendimiento 67%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,183 g) y el Intermedio 43 (0,76 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,34-1,36 (d, 6H), 1,41-1,45 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,34-4,41 (c, 2H), 4,57-4,65 (m, 1H), 6,89-6,92 (d, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,31-7,35 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 405 [(M+1)$^+$, 100].

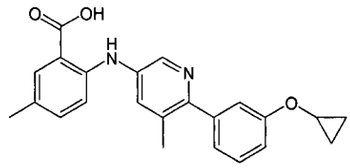
B. Ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,140 g, rendimiento 73%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,204g, 0,50 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,26-1,28 (d, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,60-4,68 (m, 1H), 6,89-6,93 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,52 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 63



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

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

Se calentó a 130ºC durante 2 horas en un horno de microondas una mezcla del Intermedio 16 (0,66 mmol, 0,250 g), Intermedio 25 (0,99 mmol, 0,257 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0,06 mmol, 0,075 g) y K_2CO_3 (2,32 mmol, 0,320 g) en DMF (7 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó el disolvente. La mezcla bruta se purificó sobre a SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo y proporcionando 0,110 g (rendimiento 92%) del derivado éster correspondiente.

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): 0,74 - 0,79 (m, 2 H), 0,79 - 0,86 (m, 2 H), 1,62 (s, 9 H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,57 - 3,90 (m, 1H), 6,97 - 7,24 (m, 4H), 7,27 - 7,49 (m, 3H), 7,68 - 7,81 (m, 1H), 8,46 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 431 [(M+1)$^+$, 92].

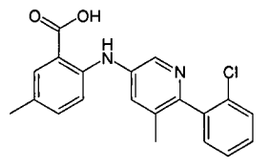
B. Ácido 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se disolvió el residuo sólido obtenido en la etapa A en 1,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con una mezcla de éter dietílico/hexano. El sólido se separó por filtración proporcionando 0,093 g (rendimiento 74%) del producto esperado.

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): 0,69 (m, 2H), 0,75 - 0,89 (m, H), 2,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 7,15 - 7,57 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 375 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 64



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

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

Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 95%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y ácido 2-clorofenilborónico (0,79 mmol, 0,124 g).

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

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

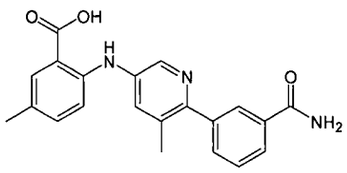
B. Ácido 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,088 g, rendimiento 51%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,150 g, 0,37 mmol).

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): 2,10 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 7,16 - 7,70 (m, 6H), 7,70 - 7,89 (m, 2H), 8,44 (m, 1H), 9,56 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 65



Ácido 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,210 g, rendimiento 91%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,60 mmol, 0,120 g) y el Intermedio 44 (0,59 mmol, 0,135 g).

ESI/MS (m/e, %): 390 [$(M+1)^+$, 100].

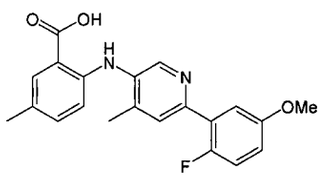
B. Ácido 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,140 g, rendimiento 64%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,235 g, 0,6 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,30 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,43 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 362 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 66



Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,150 g, rendimiento 54%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 46 (0,76 mmol, 0,175 g).

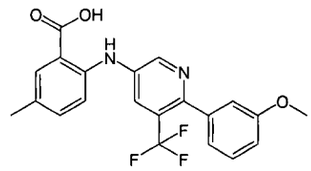
ESI/MS (m/e, %): 395 [$(M+1)^+$, 100].

B. Ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,076 g, rendimiento 55%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,150 g, 0,38 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 67



Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,055 g, rendimiento 43%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,29 mmol, 0,058 g) y el Intermedio 45 (0,29 mmol, 0,078 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,42-1,46 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,36-4,43 (c, 2H), 6,97-7,00 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08-7,11 (d, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,88-7,90 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 431 [$(M+1)^+$, 100].

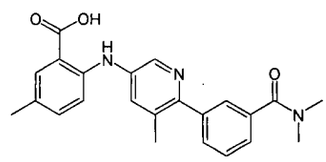
B. Ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,022 g, rendimiento 42%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,055 g, 0,13 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,25 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,96-7,01 (m, 3H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 8,67 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 403 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 68



Ácido 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-(Dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,125 g, rendimiento 40%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 47 (0,76 mmol, 0,195 g).

ESI/MS (m/e, %): 418 [$(M+1)^+$, 100].

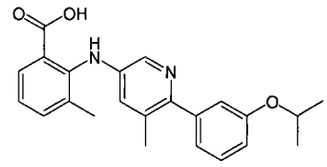
B. Ácido 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,060 g, rendimiento 50%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,125 g, 0,30 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,78 (m, 1H), 8,52 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 390 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 69



Ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,25 g, rendimiento 94) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 62 (0,62 mmol, 0,197 g) y el Intermedio 43 (0,62 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,31 (d, 3 H), 1,34 (d, 3 H), 1,56 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,33 - 4,71 (m, 1 H), 6,65 - 6,91 (m, 2 H), 6,98 - 7,13 (m, 3 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,82 (dd, *J*=7,81 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J*=2,73 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 433 [$(M+1)^+$, 90].

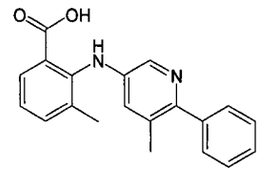
B. Ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoico

Se obtuvo (0,092 g, rendimiento 28%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,65 mmol).

δ RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 1,28 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,53 - 4,78 (m, 1 H), 6,93 - 7,14 (m, 3 H), 7,19 (s, 1 H), 7,32 (t, *J*=7,44 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J*=7,44 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 377 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 70



Ácido 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. 3-Metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,280 g, rendimiento 90%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 62 (0,82 mmol, 0,260 g) y el Intermedio 2 (0,81 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,58 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 6,84 (d, *J*=2,73 Hz, 1H), 6,97 - 7,15 (m, *J*=7,61, 7,61 Hz, 1H), 7,28 - 7,58 (m, 6H), 7,86 (m, 1H), 8,06 (d, *J*=2,73 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).

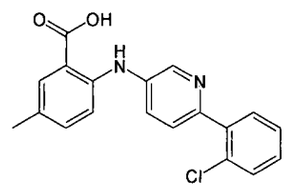
ESI/MS (m/e, %): 375 [$(M+1)^+$, 90].

B. Ácido 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,120 g, rendimiento 42%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,67 mmol).

δ RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 2,19 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,31 (t, *J*=7,63 Hz, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 6H), 7,77 (d, *J*=6,65 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,74 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 71



Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2-Clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,043 g, rendimiento 43%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 15 (0,25 mmol, 0,090 g) y ácido 2-clorofenilborónico (0,37 mmol, 0,058 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,62 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 395 [$(M+1)^+$, 100].

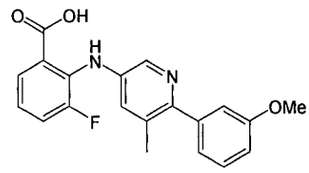
B. Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,020 g, rendimiento 54%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo (0,042 g, 0,11 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,27 (s, 3H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,56-8,58 (d, 1H), 9,58 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 339 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 72



Ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. 3-Fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,310 g, rendimiento 80%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 63 (0,91 mmol, 0,250 g) y el Intermedio 48 (0,91 mmol, 0,195 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,60 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,90-7,38 (m, 7H), 7,78 (d, *J*=7,81 Hz, 1H), 8,06 - 8,45 (m, 1H), 9,05 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 409 [$(M+1)^+$, 97].

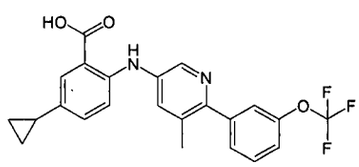
B. Ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,258 g, rendimiento 74%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de terc-butilo (0,300 g, 0,73 mmol).

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): 2,31 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,93 - 7,69 (m, 7H,) 7,81 (d, *J*=7,81 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 73



Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,300 g, rendimiento 99%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,67 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 41 (0,67 mmol, 0,179 g).

ESI/MS (m/e, %): 457 [$(M+1)^+$, 100].

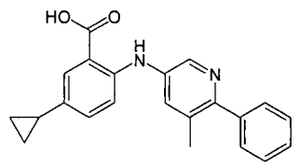
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,300 g, rendimiento 68%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,125 g, 0,30 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,63 (cd, 2H), 0,90 (cd, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 7,12 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 8,46 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 429 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 74



Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,245 g, rendimiento 99%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,67 mmol, 0,150 g) y el Intermedio 2 (0,67 mmol, 0,123 g).

ESI/MS (m/e, %): 373 [$(M+1)^+$, 100].

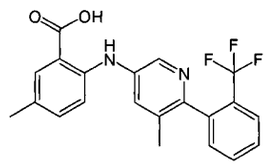
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 29%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,245 g, 0,67 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,63 (c, 2H), 0,90 (c, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38-7,58 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 345 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 75



Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,032 g, rendimiento 14%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y ácido 2-(trifluorometil)-fenilborónico (0,53 mmol, 0,151 g).

284

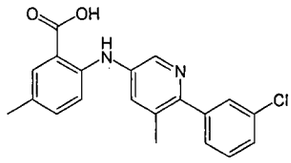
B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,016 g, rendimiento 55%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo (0,032 g, 0,072 mmol).

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): 2,01 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,46 (d, *J*=6,25 Hz, 1H), 7,59 - 8,02 (m, 5 H), 8,37 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)$^+$, 96].

Ejemplo 76



Ácido 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(3-Clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,165 g, rendimiento 76%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y ácido 3-clorofenilborónico (0,53 mmol, 0,124 g).

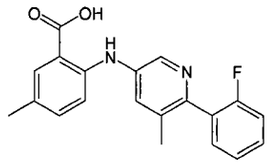
B. Ácido 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,118 g, rendimiento 83%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo (0,165 g, 0,40 mmol).

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,23 - 7,42 (m, 1H), 7,43 - 7,83 (m, 7H), 8,43 (d, *J*=2,73 Hz, 1H), 9,53 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)$^+$, 94].

Ejemplo 77



Ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2-Fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,310 g, rendimiento 74%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (1,06 mmol, 0,400 g) y ácido 2-fluorofenilborónico (1,60 mmol, 0,224 g).

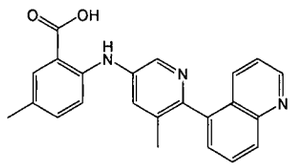
B. Ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,262 g, rendimiento 74%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo (0,310 g, 0,79 mmol).

δ RMN de ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): 2,18 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,14 - 7,65 (m, 6H), 7,68 - 7,92 (m, 2H), 8,45 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 9,55 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 337 [$(M+1)^+$, 96].

Ejemplo 78



Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

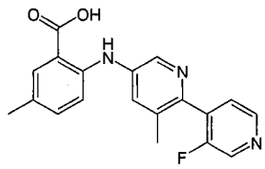
A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,683 g, rendimiento 94%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (1,46 mmol, 0,550 g) y ácido quinolin-5-ilborónico (2,19 mmol, 0,378 g).

B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,562 g, rendimiento 85%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo (0,583 g, 1,37 mmol).

Ejemplo 79



Ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(3'-Fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

En un tubo schlenck, se calentó a 120ºC durante 4,5 horas una mezcla del Intermedio 16 (1,46 mmol, 0,550 g), 3-fluoro-4-(tributilestannil)piridina (1,46 mmol, 0,564 g), $PdCl_2$dppf.DCM (0,15 mmol, 0,120 g) y CuI (0,42 mmol, 0,080 g) en DMF (10 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se extrajo entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo bruto se purificó sobre SiO_2 eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo y proporcionando 0,360 g (rendimiento 62%) del derivado éster correspondiente.

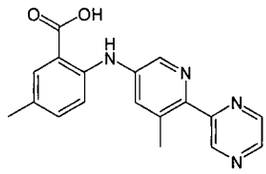
ESI/MS (m/e, %): 394 [$(M+1)^+$, 100].

B. Ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,291 g, rendimiento 72%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo (0,351 g, 0,89 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,29 (s, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,65-8,67 (m, 2H).
ESI/MS (m/e, %): 322 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 80



Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

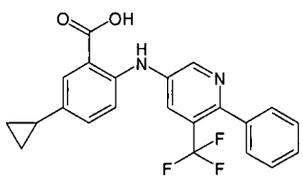
Se obtuvo (0,100 g, rendimiento 50%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 79 (etapa A) partiendo del Intermedio 16 (0,53 mmol, 0,200 g) y 2-(tributilestannil)pirazina (0,53 mmol, 0,196 g).

B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,048 g, rendimiento 56%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo (0,100 g, 0,25 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 7,20 - 7,40 (m, 2H), 7,54 (dd, *J*=6,44, 4,88 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=1,95 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,44 (d, *J*=3,12 Hz, 1H), 8,55 (d, *J*=4,68 Hz, 1H), 8,70 (d, *J*=1,95 Hz, 1H), 9,54 (s, 1 H).
ESI/MS (m/e, %): 338 [(M+1)$^+$, 98].

Ejemplo 81



Ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,043 g, rendimiento 28%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,36 mmol, 0,080 g) y el Intermedio 1 (0,43 mmol, 0,084 g).

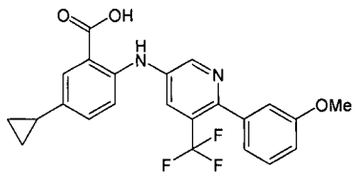
ESI/MS (m/e, %): 427 [(M+1)$^+$, 100].

B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,028 g, rendimiento 70%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,043 g, 0,10 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 399 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 82



Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

Se obtuvo (0,518 g, rendimiento 55%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (1,1 mmol, 0,250 g) y el Intermedio 45 (1,12 mmol, 0,300 g).

ESI/MS (m/e, %): 457 [$(M+1)^+$, 100].

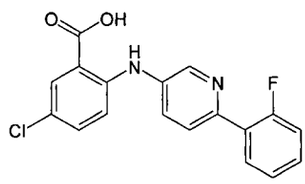
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,070 g, rendimiento 27%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo (0,518 g, 0,61 mmol).

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,65 (c, 2H), 0,94 (c, 2H), 1,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,98-7,09 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,73 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 429 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 83



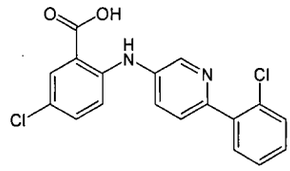
Ácido 5-cloro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 80ºC durante 14 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla del Intermedio 65 (0,92 mmol, 0,300 g), ácido 2-fluorofenilborónico (1,10 mmol, 0,154 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0,06 mmol, 0,064 g) y K_2CO_3 (2,56 mmol, 0,354 g) en una mezcla de tolueno/metanol (12,5 ml, 4:1). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó. La mezcla bruta se purificó sobre fase inversa usando un gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo/metanol proporcionando 0,157 g (rendimiento 49%) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 7,4 (m, 5H), 7,9 (m, 4H), 8,7 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 343 [(M+1)$^+$, 100], 345 [(M+1)$^+$, 35]

Ejemplo 84



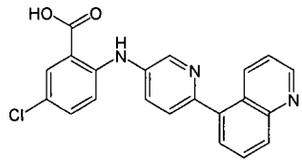
Ácido 5-cloro-2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,083 g, rendimiento 29%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 65 (0,76 mmol, 0,250 g) y ácido 2-clorofenilborónico (0,91 mmol, 0,143 g).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 7,3 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,6 (m, 2 H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,8 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,9 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 9,7 (s, 1 H), 13,6 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 359 [(M+1)$^+$, 100], 361 [(M+1)$^+$, 60], 363 [(M+1)$^+$, 15]

Ejemplo 85



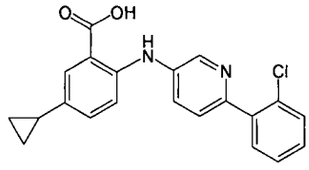
Ácido 5-cloro-2-(6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,160 g, rendimiento 53%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 65 (0,76 mmol, 0,250 g) y ácido quinolin-5-ilborónico (0,91 mmol, 0,158 g).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 7,4 (m, 2H), 7,6 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,8 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,1 (d, J=8,6 Hz, 1H, 8,6 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,7 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,9 (m, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 376 [(M+1)$^+$, 100], 378 [(M+1)$^+$, 35]

Ejemplo 86



Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(6-(2-Clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,141 g, rendimiento 62%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 9 (0,58 mmol, 0,130 g) y el Intermedio 49 (0,58 mmol, 0,118 g).

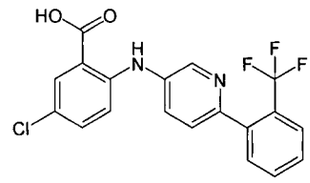
ESI/MS (m/e, %): 393 [(M+1)$^+$, 100].

B. Ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (0,051 g, rendimiento 39%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de etilo (0,141 g, 0,36 mmol).

ESI/MS (m/e, %): 365 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 87



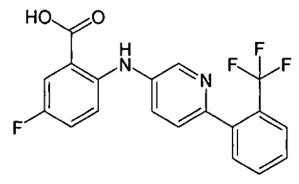
Ácido 5-cloro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,064 g, rendimiento 21%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 33 partiendo del Intermedio 65 (0,76 mmol, 0,250 g) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0,83 mmol, 0,158 g). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el material sólido se lavó con éter y metanol.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 7,3 (m, 3H), 7,7 (m, 5H), 8,0 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 393 [(M+1)$^+$, 100], 395 [(M+1)$^+$, 35].

Ejemplo 88



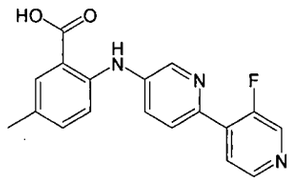
Ácido 5-fluoro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

En un tubo schlenck, se calentó a 130ºC durante 14 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla del Intermedio 52 (0,91 mmol, 0,200 g), ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (0,94 mmol, 0,225 g), Cu (0,16 mmol, 0,010 g), Cu_2O (0,06 mmol, 0,009 g), K_2CO_3 (1,01 mmol, 0,140 g) en dietoxietano (1,5 ml). La mezcla bruta se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se evaporó y el residuo sólido se purificó por fase inversa usando un gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo/metanol proporcionando 0,092 g (rendimiento 27%) del producto esperado.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 7,4 (m, 2H), 7,4 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,6 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,5 (d, J=2,3 Hz, 1H), 9,6 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 89



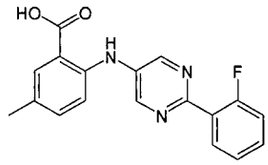
Ácido 2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,082 g, rendimiento 46%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 partiendo del Intermedio 55 (0,56 mmol, 0,100 g) y el Intermedio 37 (0,55 mmol, 0,253 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,27 (s, 3H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,86-7,89 (d, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 8,49-8,51 (d, 1H), 8,63-8,66 (m, 2H), 9,63 (s ancho, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 324 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 90



Ácido 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(2-(2-Fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,138 g, rendimiento 21%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 11 (1,41 mmol, 0,293 g) y el Intermedio 39 (1,42 mmol, 0,466 g).

ESI/MS (m/e, %): 380 [$(M+1)^+$, 100].

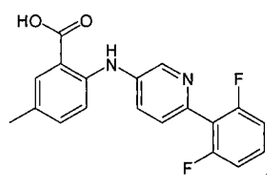
B. Ácido 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,060 g, rendimiento 63%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo (0,138 g, 0,29 mmol).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 7,3 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,7 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 324 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 91



Ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2,6-Difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (0,133 g, rendimiento 48%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 51 (0,76 mmol, 0,156 g) y el Intermedio 10 (0,76 mmol, 0,150 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,41-1,46 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,35-4,42 (c, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,63-7,67 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,64-8,66 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 369 [$(M+1)^+$, 100].

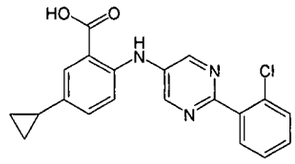
B. Ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,080 g, rendimiento 65%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo (0,133 g, 0,36 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,25 (s, 3H), 7,14-7,32 (m, 4H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,71-7,72 (d, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 8,54-8,55 (d, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 341 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 92



Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(2-(2-Clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

Se obtuvo (0,210 g, rendimiento 72%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 23 (0,76 mmol, 0,202 g) y el Intermedio 57 (0,75 mmol, 0,165 g).

ESI/MS (m/e, %): 380 [$(M+1)^+$, 100], 382 [$(M+1)^+$, 35].

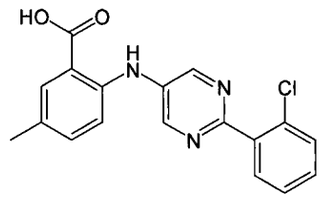
B. Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (0,170 g, rendimiento 81%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo (0,210 g, 0,55 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,2 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 7,8 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,9 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,0 (m, 2 H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,3 (m, 1H), 9,4 (s, 2H), 10,0 (s, 1H), 13,8 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 366 [$(M+1)^+$, 100], 368 [$(M+1)^+$, 35].

Ejemplo 93



Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(2-(2-Clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

Se obtuvo (0,203 g, rendimiento 69%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 (etapa A) partiendo del Intermedio 23 (0,74 mmol, 0,200 g) y el Intermedio 11 (0,75 mmol, 0,165 g).

ESI/MS (m/e, %):396 [$(M+1)^+$, 100], 398 [$(M+1)^+$, 35].

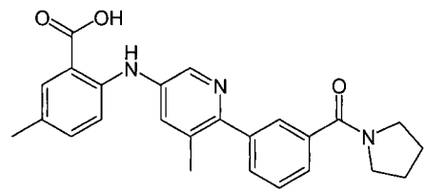
B. Ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,170 g, rendimiento 97%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 63 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo (0,203 g, 0,51 mmol).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 2,3 (s, 3H), 7,3 (d, J=3,9 Hz, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,5 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %):340 [$(M+1)^+$, 100], 342 [$(M+1)^+$, 35].

Ejemplo 94



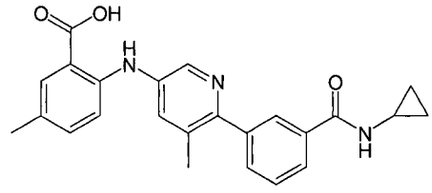
Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,050 g, rendimiento 39%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 67 (0,31 mmol, 0,100 g) y ácido 3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (0,37 mmol, 0,082 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 0,59 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 402 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 95



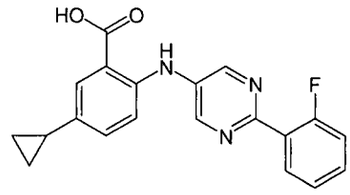
Ácido 2-(6-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (0,055 g, rendimiento 44%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 partiendo del Intermedio 67 (0,31 mmol, 0,100 g) y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico (0,38 mmol, 0,077 g).

δ RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,84 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 416 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 96



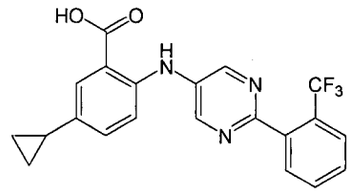
Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,140 g, rendimiento 39%) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 88 partiendo del Intermedio 39 (1,01 mmol, 0,255 g) y el Intermedio 57 (1,47 mmol, 0,261 g).

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 0,6 (d, J=5,1 Hz, 2H), 0,9 (d, J=8,2 Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 7,2 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,5 (s, 1H) 13,2 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 350 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 97



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

Se obtuvo (0,290 g, 34% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 (1,89 mmol, 0,660 g) y ácido 3-(trifluorometil) fenilborónico (2,89 mmol, 0,550 g).

ESI/MS (m/e, %): 414 [(M+1)+, 100]

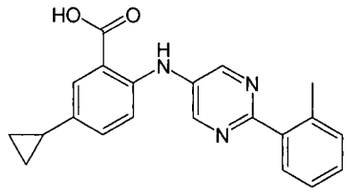
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (0,167 g, 63% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo (0,290 g, 0,64 mmol).

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 7,8 (m, 5 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 400 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 98



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-*o*-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 34 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido o-tolilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 360 [(M+1)+, 100]

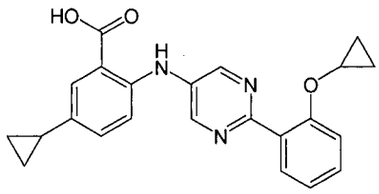
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 77 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (s, 1 H) 2,5 (s, 3 H) 7,2 (m, 5 H) 7,7 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 346 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 99



Ácido 2-(2-(2-Ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(2-(2-Ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 72 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y del Intermedio 69.

ESI/MS (m/e, %): 402 [(M+1)+, 100]

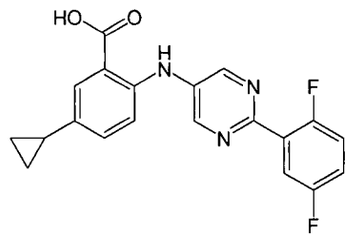
B. Ácido 2-(2-(2-Ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (rendimiento 75 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 2-(2-(2-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,9 (m, 8 H) 1,9 (m, 1 H) 3,9 (s, 1 H) 7,1 (m, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 388 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 100



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 62 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido 2,5-difluorofenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 382 [(M+1)+, 100]

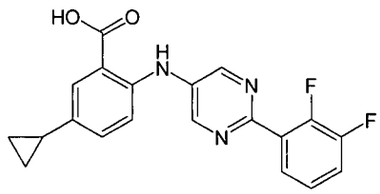
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 88 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 1,9 (s, 1 H) 7,3 (m, 4 H) 7,7 (m, 2 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H) 13,3 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 368 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 101



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 71 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido 2,3-difluorofenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 382 [(M+1)+, 100]

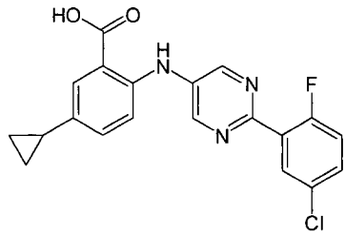
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 93 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,3 (m, 3 H) 7,5 (m, 1 H) 7,7 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 368 [(M+1)+, 100]

Ejemplo 102



Ácido 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

A. 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 70 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa A) partiendo del Intermedio 17 y ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 398 [$(M+1)^+$, 100], 400 [$(M+1)^+$, 35].

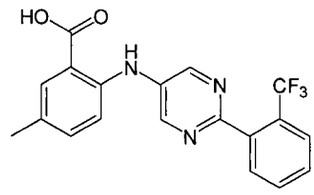
B. Ácido 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

Se obtuvo (rendimiento 45 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 2-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo.

$_1$H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,2 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (m, 1 H) 7,7 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,0 (dd, J=6,7, 2,7 Hz, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H) 13,3 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 384 [$(M+1)^+$, 100], 386 [$(M+1)^+$, 35].

Ejemplo 103



Ácido 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de terc-butilo

Se obtuvo (rendimiento 86 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 partiendo del Intermedio 11 y del Intermedio 74.

ESI/MS (m/e, %): 388 [$(M+1)^+$, 100].

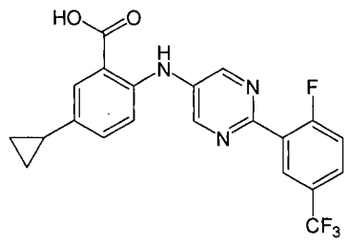
B. Ácido 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 88 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de terc-butilo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,7 (dd, J=7,8, 3,7 Hz, 1 H) 7,8 (s, 3 H) 7,9 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,8 (s, 2 H) 9,6 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 374 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 104



Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

A. 5-Ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de metilo

Se obtuvo (rendimiento 47 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 (etapa A), partiendo del Intermedio 17 y ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 404 [$(M+1)^+$, 100].

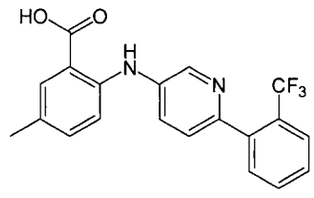
B. Ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 44 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 (etapa B) partiendo de 5-ciclopropil-2-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-ilamino)benzoato de terc-butilo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,2 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 7,4 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 7,7 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,9 (dd, J=5,5, 3,5 Hz, 1 H) 8,4 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,9 (s, 2 H) 9,5 (s, 1 H) 13,3 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 416 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 105



Ácido 5-metil-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

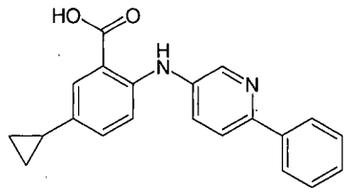
Se obtuvo (rendimiento 9 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo del Intermedio 52 y de ácido 2-cloro-5-metilbenzoico.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 2 H) 7,4 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,6 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,6 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,8 (m, 3 H) 7,9 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 373 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 106

298



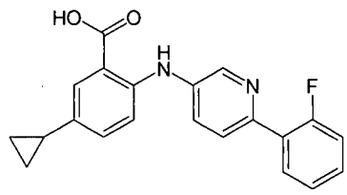
Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 44 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 70 y del Intermedio 12.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (q, *J*=6,0 Hz, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,4 (t, *J*=7,0 Hz, 1 H) 7,4 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H) 7,7 (m, 2 H) 7,9 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 8,0 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 331 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 107



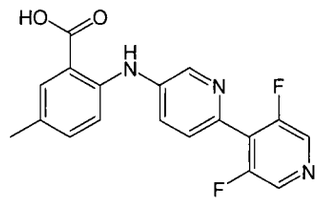
Ácido 5-ciclopropil-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (rendimiento 14 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo del Intermedio 50 y del Intermedio 12.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,9 (m, 2 H) 1,9 (m, 1 H) 7,3 (m, 5 H) 7,7 (m, 3 H) 7,9 (m, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 349 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 108



Ácido 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(3',5'-Difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

Se obtuvo (rendimiento 29 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (etapa A) partiendo del Intermedio 10 y del Intermedio 71.

ESI/MS (m/e, %): 370 [(M+1)$^+$, 100].

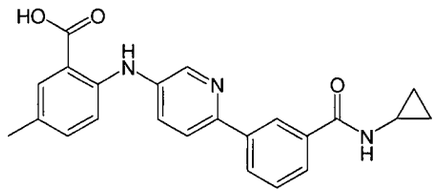
B. Ácido 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (rendimiento 51 %) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21 (etapa B) partiendo de 2-(3',5'-difluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de metilo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 7,6 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,6 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 8,7 (m, 2 H)

ESI/MS (m/e, %): 342 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 109



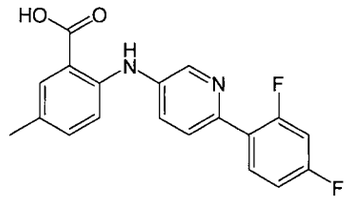
Ácido 2-(6-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (rendimiento 59 %) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 partiendo del Intermedio 13 y de ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,6 (m, 2 H) 0,7 (m, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,9 (m, 1 H) 7,3 (s, 2 H) 7,5 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,8 (m, 3 H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,2 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 2 H) 9,7 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 388 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 110



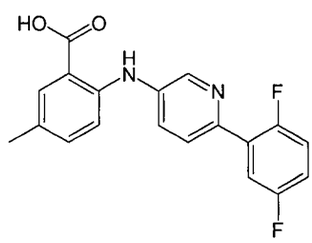
Ácido 2-(6-(2,4-Difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (45% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 13 y ácido 2,4-difluorofenilborónico.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 4 H) 7,7 (m, 3 H) 8,0 (m, 1 H) 8,6 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 9,6 (s, 1 H) 13,2 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 341 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 111



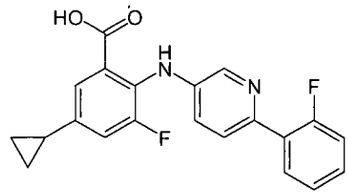
Ácido 2-(6-(2,5-Difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (33% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 13 y ácido 2,5-difluorofenilborónico.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,4 (m, 4 H) 7,8 (m, 4 H) 8,6 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 341 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 112



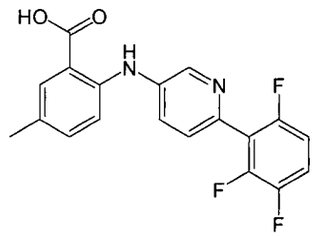
Ácido 5-ciclopropil-3-fluoro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (22% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, partiendo del Intermedio 50 y del Intermedio 72.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,7 (m, 2 H) 1,0 (m, 2 H) 2,0 (m, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,2 (m, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, *J*=8,8, 2,1 Hz, 1 H) 7,9 (m, 1 H) 8,3 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 367 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 113



Ácido 5-metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

Se obtuvo (93% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 51, partiendo del Intermedio 15 y 1,2,4-trifluorobenceno.

ESI/MS (m/e, %): 415 [(M+1)$^+$, 100].

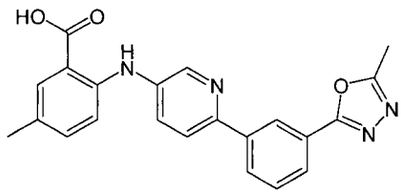
B. Ácido 5-metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (66% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 3 H) 7,6 (m, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 8,6 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 359 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 114



Ácido 5-metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

Se obtuvo (74% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 15 y del Intermedio 73.

ESI/MS (m/e, %): 443 [(M+1)$^+$, 100].

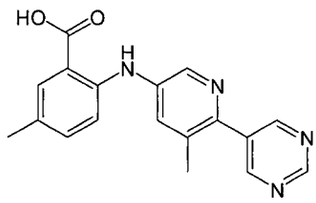
B. Ácido 5-metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (74% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,6 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,7 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,0 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,0 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,3 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,6 (m, 2 H) 9,6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)$^+$, 100].

Ejemplo 115



Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

A. 5-Metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo

Se obtuvo (64% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 16 y ácido pirimidin-5-ilborónico.

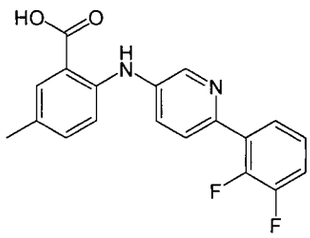
ESI/MS (m/e, %): 377 [(M+1)$^+$, 100].

B. Ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

Se obtuvo (89% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 5-metil-2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de terc-butilo.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,4 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,7 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,5 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,0 (s, 2 H) 9,2 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)
ESI/MS (m/e, %): 321 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 116



Ácido 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo

Se obtuvo (85% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 15 y ácido 2,3-difluorofenilborónico.

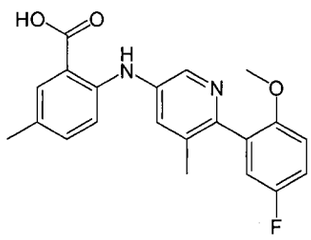
ESI/MS (m/e, %): 397 [$(M+1)^+$, 100].

B. Ácido 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (73% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 7,3 (m, 3 H) 7,5 (m, 1 H) 7,7 (m, 4 H) 8,6 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H)
ESI/MS (m/e, %): 341 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 117



Ácido 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. 2-(6-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo

Se obtuvo (78% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 16 y 5-fluoro-2-metoxiácido fenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 423 [$(M+1)^+$, 100].

B. Ácido 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

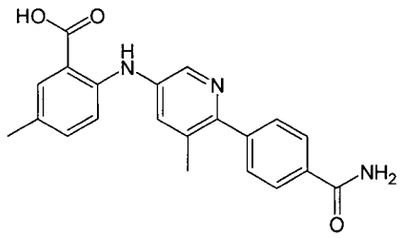
Se obtuvo (77% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo.

303

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,1 (s, 3 H) 2,3 (s, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 7,2 (m, 2 H) 7,3 (m, 3 H) 7,8 (m, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H).

ESI/MS (m/e, %): 367 [$(M+1)^+$, 100].

Ejemplo 118



Ácido 2-(6-(4-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

A. Ácido 2-(6-(4-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (62% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 partiendo del Intermedio 16 y ácido 4-carbamoilfenilborónico.

ESI/MS (m/e, %): 418 [$(M+1)^+$, 100].

B. Ácido 2-(6-(4-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

Se obtuvo (78% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36 (etapa B) partiendo de 2-(6-(4-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de terc-butilo.

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,3 (s, 3 H) 7,3 (s, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,7 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 8,0 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (d, J=2,3 Hz, 2 H) 9,5 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 362 [$(M+1)^+$, 100].

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de inhibición de la actividad de DHODH humana

Se estudiaron la actividad de DHODH y su inhibición usando un ensayo de reducción de cromógeno con DCIP (2,6-diclorofenol-indofenol). La oxidación del sustrato (Dihidroorotato, L-DHO), así como la reducción del cosustrato (coenzima Q, CoQ) está asociada con la reducción del cromógeno, por ello, la actividad enzimática da lugar a una pérdida de la absorbancia de cromógeno a 600 nm.

Se incubaron extractos de enzima (8 µl, ~1,5 µg de proteína humana) en placas de 96 pocillos. La mezcla de ensayo (200 µl) contenía CoQD 200 µM, L-DHO 100 µM, DCIP 120 µM en el tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, Glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,05%) y 2 µl de compuesto de ensayo. Los compuestos se disolvieron en DMSO en una concentración madre de 1 mM, y se ensayaron en diferentes concentraciones que variaron de 10 µM a 1 pM para calcular una CI_{50} (concentración de inhibidor requerida para una inhibición del 50%).

La reacción se inició añadiendo la enzima y luego se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de medir la reducción de DCIP contando la disminución en la absorbancia a 600 nm usando instrumentación convencional (Spectramax).

Todas las reacciones se llevaron a cabo por duplicado y se representaron gráficos, que determinan los valores de CI_{50} para cada compuesto usando el programa ABase.

La Tabla 1 muestra las actividades en el ensayo de inhibición de DHODH humana de algunos compuestos de la presente invención que muestra que estos compuestos son potentes inhibidores de DHODH.

Ejemplo	CI_{50} sobre DHODH h(nM)
1	105
4	98
6	57
7	49
8	18
14	57
15	113
18	62
19	10
22	114
25	28
30	41
31	119
34	109
41	190
42	30
44	78
50	138
51	21
54	19
56	91
58	53
61	28
62	11
64	14
65	190
66	97
67	12
68	33

71	32
73	5
74	6
75	20
76	10
77	5
79	37
81	2
82	7
84	145
86	4
89	90
91	19
92	3
93	57
94	9
95	12
96	10
97	9
98	12
100	38
104	21
107	8
110	146
113	77
117	46

Ensayo funcional: Inhibición de la proliferación de linfocitos

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de voluntarios sanos usando centrifugación por densidad en Ficoll. Las células se cultivaron a 1×10^5 células por pocillo en placas de fondo plano de 96 pocillos en RPMI 1640 completado con suero bovino fetal al 5%, L-glutamina 2mM y penicilina/estreptomicina. Seguidamente, se activaron PBMC con 1µg/ml de fitohemaglutinina (PHA, Sigma) y se incubó con una serie de diluciones de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo durante 3 días. Después de este período, las células se pulsaron con 0,5 µCi por pocillo de timidina tritiada y se incubaron durante la noche. Seguidamente, se recogieron los cultivos en papeles de filtro y se realizó el recuento con un B-counter. Se calculó el valor de CI_{50} para cada compuesto a partir de las curvas de dosis-respuesta.

Los compuestos de la invención que se han ensayado usando este ensayo tuvieron una CI_{50} menor que 10 μM. Los compuestos preferidos de la invención tuvieron CI_{50} menores que 4 μM, preferiblemente menores que 2 μM, lo más preferiblemente menores que 1 μM.

Como se muestra por estos resultados, los compuestos de la invención inhiben de forma eficaz DHODH, inhibiendo por tanto la proliferación de células con una alta renovación, en particular linfocitos.

Los derivados de ácido azabifenilaminobenzoico de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora por tratamiento con inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa. Tales enfermedades incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Por consiguiente, los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sus sales se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano o animal que comprende administrar a un sujeto que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz de derivado del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora por tratamiento con un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o mas sustancias activas adicionales que se conocen por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas tales como (a) anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) compuestos antimetabolito como Mizoribina, ciclofosfamida y azatiopirina, (c) inhibidores de calcineurina (PP-2B) / inhibidores de la expresión de INS como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika, (d) inhibidores de ciclooxigenasa como Aceclofenaco, Diclofenaco, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Cimicoxib y LAS-34475 de Laboratorios Almirall, S.A., (e) antagonistas de TNF-alfa como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (f) inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB) como Sulfasalazina e Iguratimod, (g) antagonistas del receptor IL-1 como

Anakinra y AMG-719 de Amgen, (h) inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea, (i) inhibidores de Inosina 5'-Monofosfato Deshidrogenasa (IMPDH) como Mizoribina, Ribavirina, Tiazofurina, Amitivir, Micofenolato mofetil, Ribamidina y Merimepodib, (j) Glucocorticoides como Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona, Cortisol, Hidrocortisona, Triamcinolona acetónido, Fluocinolona acetónido, Fluocinonida, Clocortolona pivalato, Hidrocortisona aceponato, Metilprednisolona suleptanato, Betametasona butirato propionato, Deltacortisona, Deltadeshidrocortisona, Prednisona, Dexametasona fosfato sódico, Triamcinolona, Betametasona valerato, Betametasona, Hidrocortisona succinato sódico, Prednisolona fosfato sódico, Hidrocortisona probutato y Difluprednato, (k) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (l) terapias celulares dirigidas a linfocitos B como BLYSS, BAFF, TACI-Ig y APRIL, (m) inhibidores de p38 como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Clormetiazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 y BMS-582949 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 y PH-797804 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku) y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patente española números P200600396 y P200602174, (n) inhibidores de Jak3 como CP690550 de Pfizer, (o) inhibidores de Syk como R-112, R-406 y R-788 todos de Rigel, (p) inhibidores de MEK como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 (de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), (q) antagonista del receptor P2X7 como AZD-9056 de AstraZeneca, agonistas de © S1P1 como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, (s) anticuerpos monoclonales Anti-CD49 como Natalizumab, (t) inhibidores de integrinas como Cilengitida, Firategrast, hidrocloruro de Valategrast, SB-273005, SB-683698 (todos de Glaxo), HMR-1031 de Sanofi-Aventis, R-1295 de Roche, BMS-587101 de BMS y CDP-323 de UCB Celltech, (u) anticuerpos monoclonales Anti-CD88 como Eculizumab y Pexelizumab, (v) antagonistas del receptor IL-6 como CBP-1011 de InKine y C-326 de Amgen, (w) anticuerpos monoclonales Anti IL-6 como Elsilimomab, CNTO-328 de Centocor y VX-30 de Vaccinex, (x) anticuerpos monoclonales Anti-CD152 como Ipilimumab y Ticilimumab, (y) proteínas de fusión que comprenden el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unido a porciones de inmunoglobulina humana G1 como Abatacept, (z) Agentes útiles en el tratamiento de trastornos óseos como Bisfosfonatos como Tiludronato disódico, Clodronato disódico, Pamidronato disódico, Etidronato disódico, Xydiphone (sal de K,Na), Alendronato sódico, Neridronato, Dimetil-APD, sal sódica del ácido olpadrónico, ácido minodrónico, Apomina, Ibandronato sódico hidratado y Risedronato sódico, (aa) inhibidores de VEGF Try quinasa como Pegaptanib octasódico, Vatalanib succinato, Sorafenib, Vandetanib, Sunitinib malato, Cediranib, hidrocloruro de

308

Pazopanib y AE-941 de AEterna Zentaris, (bb) Otros compuestos eficaces en enfermedades autoinmunes como sales de oro, hidroxicloroquinina, Penicilamina, K-832, SMP114 y AD452, (cc) inhibidores de Purina-Nucleósido fosforilasa como hidrocloruro de Forodesina, R-3421 de Albert Einstein College of Medicine, CI-972 y CI-1000 ambos de Pfizer, (dd) anticuerpos monoclonales Anti-RANKL como Denosumab, (ee) anticuerpos monoclonales Anti-CD25 como Inolimomab, Daclixumab, Basiliximab y LMB-2 del US National Cancer Institute, (ff) inhibidores de Histona Desacetilasa (HDAC) como Divalproex sódico, Acetildinalina, Depsipéptido, butirato sódico, fenilbutirato sódico, Vorinostat, MS-27-275 de Mitsui, ácido valproico, Piroxamida, Tributirina, PX-105684 de TopoTarget, MG-0103 de MetilGene, G2M-777 de TopoTarget y CG-781 de Celera y (gg) anticuerpos monoclonales Anti factor estimulador de colonias (GM-CSF) como KB-002 de KaloBios.

Cuando los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención se usan en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis puede ser ventajoso usarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis. Compuestos activos particularmente preferidos para combinar con los derivados del ácido azabifenilaminobenzoico de la invención para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis son (a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) antagonistas de TNF-alfa como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (c) inhibidores de calcineurina (PP-2B) /inhibidores de la expresión de INS como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika, (d) antagonistas del receptor IL-1 como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (e) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (f) inhibidores de p38 como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Clormetiazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 y BMS-582949 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 y PH-797804 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patente española números P200600396 y P200602174, (g) inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB) como Sulfasalazina e Iguratimod y (h) inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea.

Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de alivio mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa. Así, la presente solicitud incluye procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Ejemplos preferidos de tales trastornos son artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, más preferiblemente artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis y lo más preferiblemente artritis reumatoide.

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno a tratar, por ejemplo, por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida y similares); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones o aerosoles nasales y similares); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa y similares) o por inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión y similares).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de la invención, y los otros compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una realización de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de la invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las formulaciones de la presente invención adecuadas para

administración oral pueden presentarse como unidades discretas como cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contiene cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o granulado; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión aceite en agua o emulsión agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida como polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un ligante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o ranurarse opcionalmente y se pueden formular para que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde el mismo.

Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier rutina de encapsulación, por ejemplo, el uso de los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para la preparación de dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosa, silicatos o aceites y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísters de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general de 2 µg a 150 µg de cada uno de los ingredientes terapéuticamente activos. Como alternativa, el ingrediente(s) activo(s) puede presentarse sin excipientes.

Composiciones típicas para la administración nasal incluyen los citados antes para inhalación y además incluyen composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que pueden administrarse por una bomba nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o crema espesa o están en forma de un emplasto, parche o membrana medicado.

Con preferencia, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente pueda administrar una única dosis.

La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, naturalmente, con el compuesto activo particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.
Dosis eficaces varían normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos por día. Con preferencia, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

Cuando se usan combinaciones de agentes activos, se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o muy próximos en el tiempo. Como alternativa, uno o dos agentes activos se podrían tomar por la mañana y el otro(s) más tarde. O en otro escenario, uno o dos agentes activos se podrían tomar dos veces al día y el otro (s) una vez al día bien al mismo tiempo como ocurre en una de las dosificaciones dos veces al día o por separado. Con preferencia, al menos dos y, más preferiblemente todos, los agentes activos se tomarán juntos al mismo tiempo. Con preferencia, al menos dos y, más preferiblemente todos los agentes activos, se administrarán como una mezcla.

Las siguientes formas de preparación se citan como ejemplos de formulación:

COMPOSICIÓN EJEMPLO 1

Se prepararon de acuerdo con la siguiente formulación 50.000 cápsulas, que contienen cada una 100 mg de ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino) benzoico (ingrediente activo):

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg

312

Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

Los anteriores ingredientes se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en un mezclador adecuado y se llenaron en 50.000 cápsulas de gelatina.

COMPOSICIÓN EJEMPLO 2

Se prepararon a partir de la siguiente formulación 50.000 comprimidos que contienen cada uno 50 mg de ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino) benzoico (ingrediente activo):

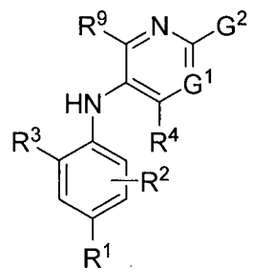
Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil almidón	0,4 Kg
Estearil fumarato sódico	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

Procedimiento

Se hicieron pasar todos los polvos a través de una malla con una abertura de 0,6 mm, luego se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron en comprimidos de 300 mg usando un disco de 9 mm y punzones biselados planos. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue aproximadamente 3 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse mediante inhibición de deshidroorotato deshidrogenasa



en la que:

R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, $-CF_3$ y $-OCF_3$,

R^2 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupo alquilo C_{1-4},

R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolilo, $-SO_2NHR^5$ y $-CONHSO_2R^5$, donde R^5 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados,

R^4 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4}

R^9 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo fenilo,

G^1 representa un grupo seleccionado de N y CR^6, donde R^6 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, alcoxi C_{1-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroarilo C_{5-7} que contiene N monocíclico, heterociclilo C_{3-7} que contiene N monocíclico y un grupo arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo alquilo C_{1-4},

G^2 representa un grupo seleccionado de:

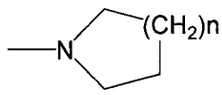
- un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-4}, un grupo alcoxi C_{1-4} y $-NR^aR^b$, donde

R^a representa un grupo alquilo C_{1-4} y R^b se selecciona de un grupo consistente en grupo alquilo C_{1-4} y grupo alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 a 8 miembros saturado que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional,

- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi

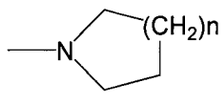
C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-CONR^7R^8$, donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 3,

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, estando los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 3

o, G^2 junto con R^6 forma un grupo carbocíclico C_{5-10} no aromático o un grupo arilo C_{6-10},

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el estado patológico o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo, grupos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4} y $-CF_3$.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo metilo.

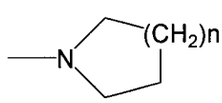
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de nitrógeno, grupos CCl, CF, CH, $C(CH_3)$, C(ciclopropilo), C(fenilo) y $C(CF_3)$.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^2 representa un grupo seleccionado de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-4}, un grupo alcoxi C_{1-2} y $-NR^aR^b$, donde
  R^a representa un grupo alquilo C_{1-2} y R^b se selecciona del grupo consistente en grupos alquilo C_{1-2} y grupos alcoxi C_{1-2}-alquilo C_{1-2}, o
  R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 ó 7 miembros saturado que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional,
- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4},

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$ y oxadiazolilo, donde el grupo oxadiazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados, grupos cicloalquilo C_{3-4}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1 ó 2,
o, G^2 junto con R^6 forma un grupo carbocíclico C_6 no aromático o un grupo fenilo.

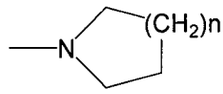
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^2 representa un grupo seleccionado de:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi, -NMeEt, $-NEt_2$, $-N(Me)-(CH_2)_2-O-CH_3$, 6-morfolinilo, azepan-1-ilo y piperidin-1-ilo,

- un anillo piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de Me y F

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, grupos metilo, hidroxi, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilo, ciclopropiloxi, ciano, $-CF_3$, $-OCF_3$,oxadiazolilo y $-CONR^7R^8$, donde el grupo oxadiazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1,

o, G^2 junto con R^6 forma un grupo carbocíclico C_6 no aromático o un grupo fenilo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^2 representa un grupo seleccionado de grupo metoxi, grupo ciclopropilo y grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, $-CF_3$ y $-OCF_3$,

R^2 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupo alquilo C_{1-4},

R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolilo, $-SO_2NHR^5$ y $-CONHSO_2R^5$, donde R^5 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados,

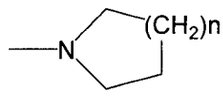
R^4 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4}

R^9 representa un átomo de hidrógeno,

G^1 representa un grupo seleccionado de N y CR^6 donde R^6 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, alcoxi C_{1-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroarilo C_{5-7} que contiene N monocíclico, heterociclilo C_{3-7} que contiene N monocíclico y un grupo arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo alquilo C_{1-4},

G^2 representa un grupo seleccionado de:

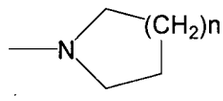
- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-CONR^7R^8$, donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 3,

y

- un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo, estando los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo e imidazolilo opcionalmente sustituidos con grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} y donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 3.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 se selecciona del grupo consistente en grupos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4} y $-CF_3$.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 se selecciona del grupo consistente en grupos metilo y ciclopropilo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo ciclopropilo.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 se selecciona de un átomo de hidrógeno o halógeno.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $COOR^5$, $-CONHR^5$ y tetrazolilo.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es un grupo -COOH.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^9 representa un átomo de hidrógeno.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de nitrógeno y grupos CH, $C(CH_3)$, C(ciclopropilo), C(fenilo) y $C(CF_3)$.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^2 representa un grupo seleccionado de grupos fenilo, piridilo, quinolinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos.

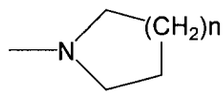
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G^2 representa un grupo seleccionado del grupo consistente en grupos fenilo, 4-piridilo, 5-quinolinilo y 2-pirazinilo opcionalmente sustituidos.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo COOH, R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G^1 se selecciona de átomos de nitrógeno y grupos CH, $C(CH_3)$, C(ciclopropilo), C(fenilo) y $C(CF_3)$ y G^2 representa un grupo seleccionado del grupo consistente en grupos fenilo, 4-piridilo, 5-quinolinilo y 2-pirazinilo opcionalmente sustituidos.

23. Un compuesto según la reivindicación 22, en el que R^9 representa un átomo de hidrógeno.

24. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 se selecciona de un grupo metilo o ciclopropilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo COOH, R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G^1 se selecciona de N, grupos CH, $C(CH_3)$ y $C(CF_3)$, y G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, fluoro, grupos metoxi, etoxi, isopropoxi,

trifluorometoxi, y $-CONR^7R^8$ en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno y R^8 representa un grupo ciclopropilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



en la que n es 1

25. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 que es uno de:

ácido 5-ciclopropil-2-(2-fenilpirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 2-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
1-óxido de 5-(2-carboxi-4-ciclopropilfenilamino)-3-metil-2-fenilpiridina
ácido 5-metil-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(6-hidroxi-5-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 2-(5-fluoro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(6-(etil(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)benzoico
ácido 2-(6-(dietilamino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(5-cloro-6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2-ciclopropilfenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 5-metil-2-(quinolin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilamino)benzoico
ácido 2-(5-cloro-2-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(5,6-difenilpiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(5-metilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 2-(2-(3-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
ácido 5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-metil-2-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-ciclopropil-2-(6-ciclopropil-5-fenilpiridin-3-ilamino) benzoico
ácido 2-(6-(2-ciclopropilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(6-(2-cianofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico
ácido 2-(2-(3-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico
ácido 5-metil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico
ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)benzoico
ácido 2-(6-(azepan-1-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(2,3'-bipiridin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(3'-cloro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-metil-2-(3-metil-2,2'-bipiridin-5-ilamino)benzoico

ácido 2-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-fluorobenzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-bromo-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-cloro-2-(6-(3-etoxifenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-etoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-6-metilbenzoico

ácido 5-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(5-etoxi-2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-metoxifenil)-5-fenilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

5-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

5-metil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(5-ciclopropil-6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-ciclopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(2-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoico

2-(6-(3-isopropoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

3-metil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)benzoico

3-fluoro-2-(6-(3-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino) benzoato de *terc*-butilo

ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

5-ciclopropil-2-(5-metil-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoico

5-ciclopropil-2-(5-metil-6-fenilpiridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

5-metil-2-(5-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(3-clorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(2-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

5-metil-2-(5-metil-6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(3'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoico

5-metil-2-(5-metil-6-(pirazin-2-il)piridin-3-ilamino)benzoato de *terc*-butilo

ácido 5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

5-ciclopropil-2-(6-fenil-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoico

5-ciclopropil-2-(6-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)benzoato de etilo

ácido 5-cloro-2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-cloro-2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-cloro-2-(6-(quinolin-5-il)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

2-(6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de etilo

ácido 5-cloro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 5-fluoro-2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(3'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(6-(2,6-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoato de etilo

ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoato de metilo

ácido 2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

2-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoato de *terc*-butilo

ácido 5-metil-2-(5-metil-6-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)piridin-3-ilamino)benzoico

ácido 2-(6-(3-(diclopropilcarbamoil)fenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 5-diclopropil-2-(2-(2-fluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico

ácido 2-(2-(2-trifluorometilfenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-o-tolilpirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2-ciclopropoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2,5-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2,3-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2-fluoro-5-clorofenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(2-(2-trifluorometilfenil)pirimidin-5-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(2-(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)pirimidin-5-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-fenilpiridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropilbenzoico

ácido 2-(6-(3,5-difluoropiridin-4-il)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-ciclopropilcarbamoilfenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-ciclopropil-3-fluorobenzoico

ácido 2-(6-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(5-metil-6-(pirimidin-5-il)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

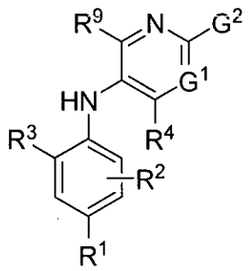
ácido 2-(6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

ácido 2-(6-(4-carbamoilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilbenzoico

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

26. Un compuesto de fórmula (I)



en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, G^1 y G^2 son tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con la condición de que cuando G^2 representa un átomo de hidrógeno o cloro, un grupo metoxi o butoxi, o junto con R^6 forma un grupo fenilo, entonces R^1 no es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro

27. Un compuesto según la reivindicación 26 para uso en el tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en la reivindicación 26 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. Uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad como los definidos en las reivindicaciones 1 ó 2.

30. Un procedimiento para tratar un sujeto afectado por un estado patológico o enfermedad como los definidos en las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como el que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

31. Un producto de combinación que comprende (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26; y (ii) otro compuesto seleccionado de:

a. anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution

b. antagonistas de TNF-alfa como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept

c. inhibidores de calcineurina (PP-2B) / inhibidores de la expresión de INS como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika

d. antagonistas del receptor IL-1 como Anakinra y AMG-719 de Amgen.

324

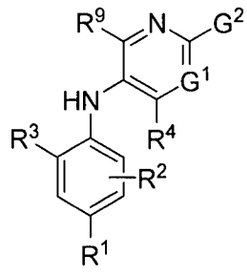
e. anticuerpos monoclonales anti-CD20 como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals

f. inhibidores de p38 como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), edisilato de clormetiazol, Doramapimod, PS-540446 BMS-582949 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06, PH-797804 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745 y VX-702 (todos de Vertex)

g. inhibidores de la activación del NF-kappaB (NFKB) como Sulfasalazina e Iguratimod

h. inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR) como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea

RESUMEN



Formula (I)

Se describen nuevos derivados de ácido azabifenilaminobenzoico que tienen la estructura química de fórmula (I); así como procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia como inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/006573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/74 C07D239/42 C07D401/04 C07D401/10 A61K31/44
A61K31/506 A61P19/00 A61P17/00 A61P35/00 A61P37/00
A61P31/00 C07D413/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/006425 A (4SC AG [DE]) 23 January 2003 (2003-01-23) cited in the application claims; examples	1-31
A	WO 2005/075410 A (ACTIVE BIOTECH AB [SE]) 18 August 2005 (2005-08-18) the whole document	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 September 2008	20/10/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/006573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03006425 A	23-01-2003	AU 2002325315 B2	07-08-2008
		BR PI0211055 A	20-07-2004
		CA 2452491 A1	23-01-2003
		CN 1525954 A	01-09-2004
		WO 03006424 A1	23-01-2003
		EP 1392642 A2	03-03-2004
		HU 0400998 A2	28-09-2004
		JP 2004536122 T	02-12-2004
		MX PA04000224 A	25-07-2005
		NZ 530304 A	24-02-2006
		PL 366590 A1	07-02-2005
		RU 2309946 C2	10-11-2007
		US 2003203951 A1	30-10-2003
		US 2006199856 A1	07-09-2006
		ZA 200309887 A	20-07-2004
WO 2005075410 A	18-08-2005	AT 400547 T	15-07-2008
		AU 2005210052 A1	18-08-2005
		BR PI0507390 A	10-07-2007
		CA 2552942 A1	18-08-2005
		CN 1914152 A	14-02-2007
		EP 1720825 A1	15-11-2006
		JP 2007522144 T	09-08-2007
		KR 20070042496 A	23-04-2007
		US 2005187297 A1	25-08-2005

328

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2008/006573

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

SRINIVASAN, Ravi, Chandran
J.A. Kemp & Co
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)*
12 August 2009 (12.08.2009)

Applicant's or agent's file reference
N.105537

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/006573

International filing date *(day/month/year)*
08 August 2008 (08.08.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Ronda del General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spain

State of Nationality: ES
State of Residence: ES
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ALMIRALL, S.A.
Ronda del General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spain

State of Nationality: ES
State of Residence: ES
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail PT06.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/D5NZ006A4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
P200702261 **10/08/2007** **ES**
08362011.8 **13/03/2008** **EP**

(51) Int Cl: **C07D 213/074**

(71)Solicitante(s) **ALMIRALL, S.A.**

(72) Inventor(es) **JULIO CESAR CASTRO PALOMINO LARIA Y OTROS**

(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

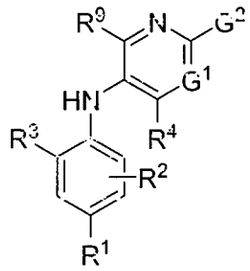
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10/03/2010
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 03/03/2008
No. de solicitud PCT/EP2008/006573

(87) Publicación internacional
Fecha: 19/02/2009
N° publicación: ***WO 2009/021696 A1***

(54) Titulo: **NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO AZABIFENILAMINOBENZOICO**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de un estado patológico o enfermedad susceptible de aliviarse mediante inhibición de deshidroorotato deshidrogenasa

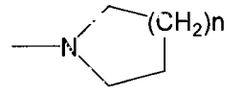


en la que:
R^1 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, $-CF_3$ y $-OCF_3$,
R^2 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupo alquilo C_{1-4},
R^3 se selecciona del grupo consistente en grupos $-COOR^5$, $-CONHR^5$, tetrazolilo, $-SO_2NHR^5$ y $-CONHSO_2R^5$, donde R^5 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados,
R^4 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4}
R^9 se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo fenilo,
G^1 representa un grupo seleccionado de N y CR^6, donde R^6 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, alcoxi C_{1-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroarilo C_{5-7} que contiene N monocíclico, heterociclilo C_{3-7} que contiene N monocíclico y un grupo arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo alquilo C_{1-4},
G^2 representa un grupo seleccionado de:

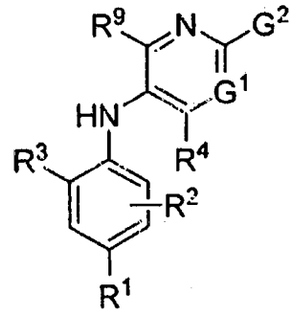
- un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-4}, un grupo alcoxi C_{1-4} y $-NR^aR^b$, donde

R^a representa un grupo alquilo C_{1-4} y R^b se selecciona de un grupo consistente en grupo alquilo C_{1-4} y grupo alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o
R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 a 8 miembros saturado que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno como heteroátomo adicional,

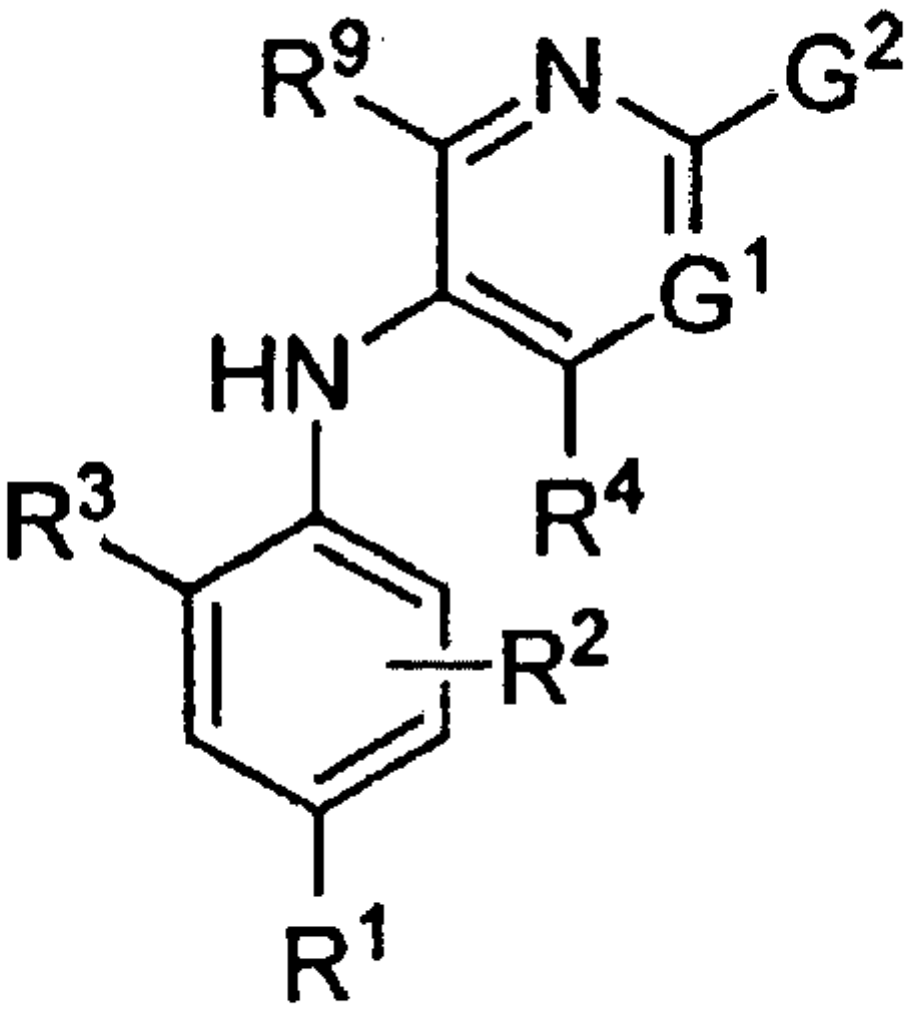
- un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-4}, cicloalcoxi C_{3-4}, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-CONR^7R^8$, donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-7}, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



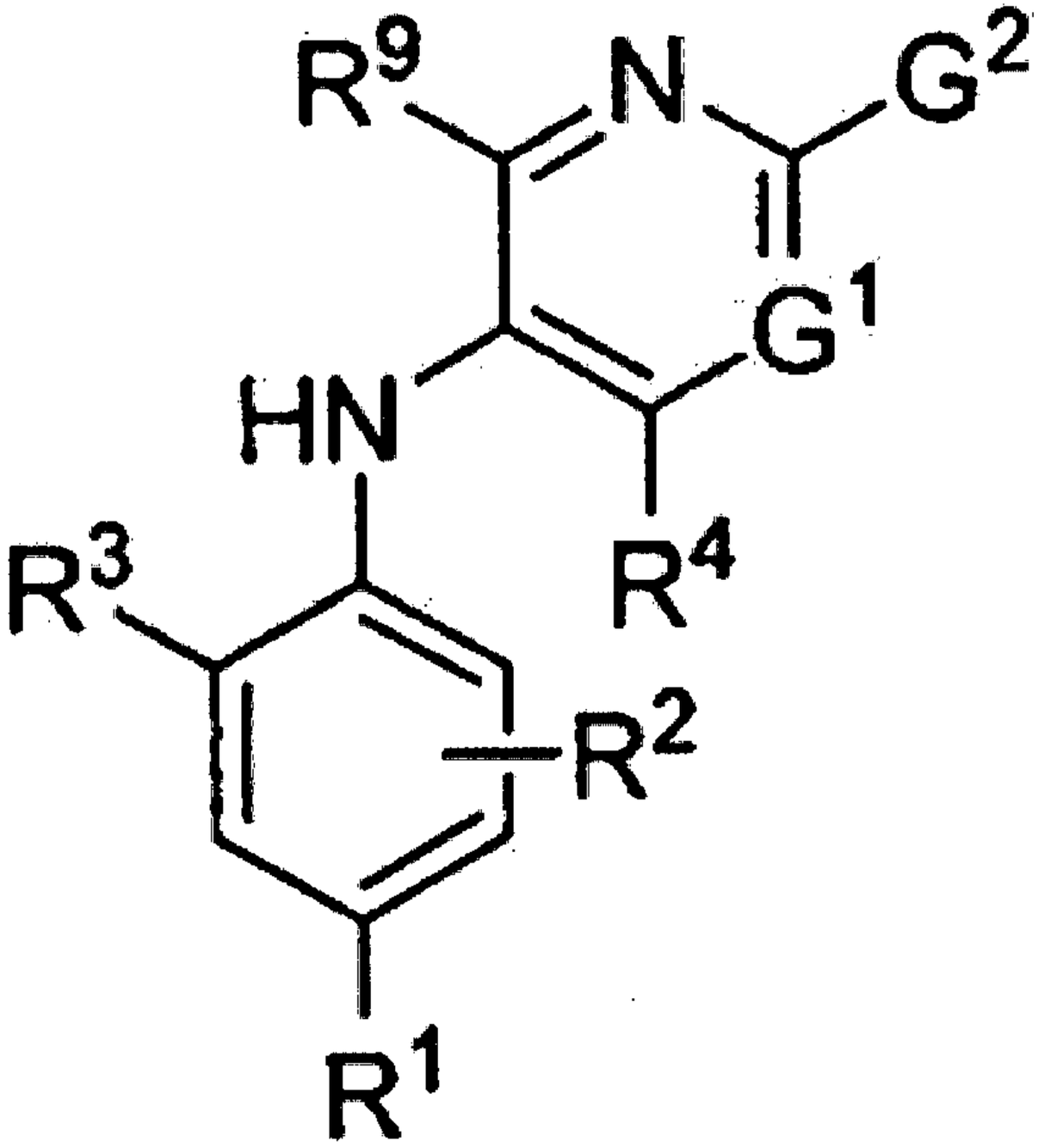
en la que n es un número entero de 0 a 3,



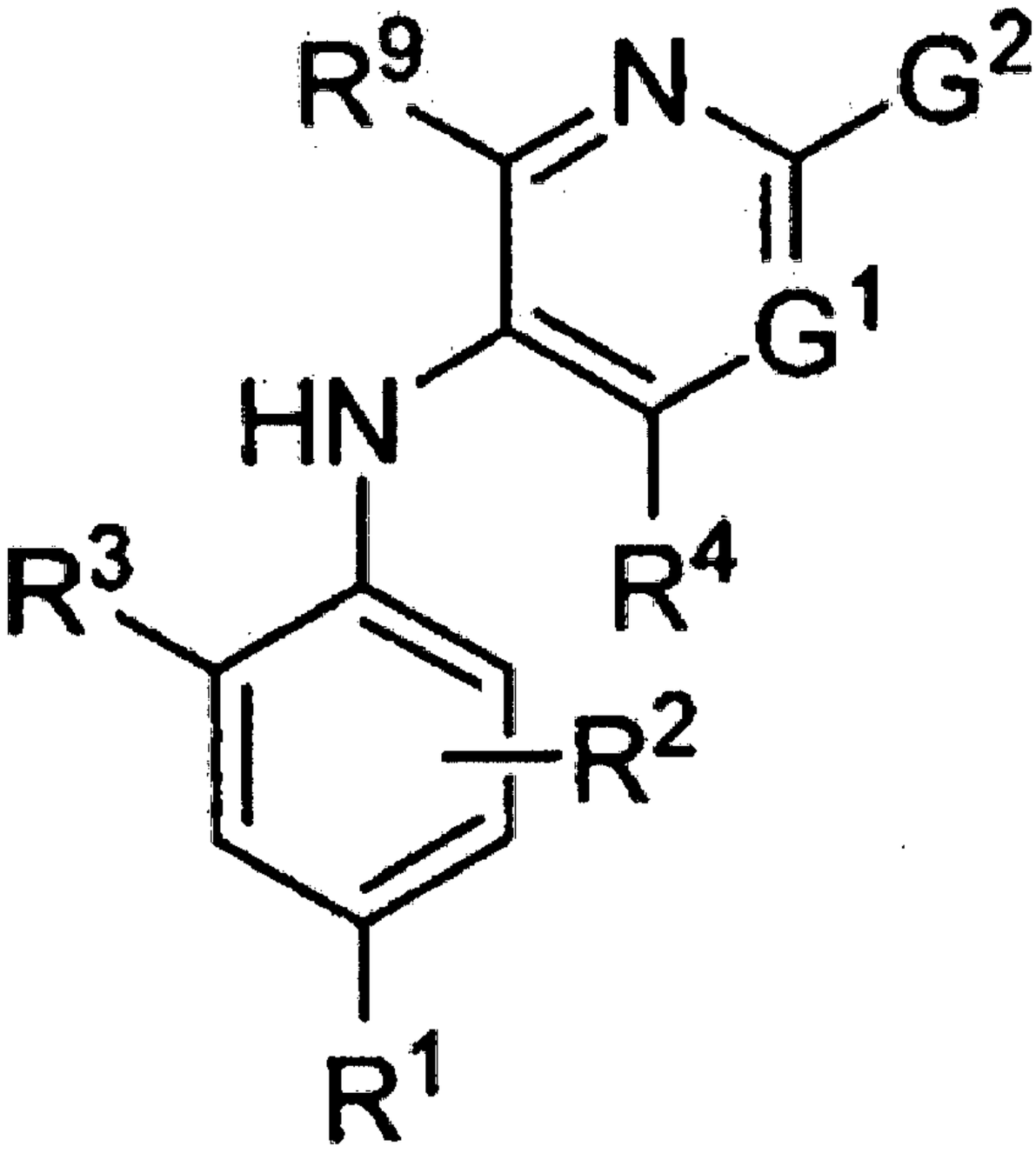
Formula (I)



Formula (I)



Formula (I)



Formula (I)

331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 7,767
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-014720- -00000-0000

Fecha: 2010-02-10 17:21:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	13,000.00
		TOTAL : $	13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cod: 17153 - 841 - 006-8

332

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760[illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-014720- -00000-0000

Fecha: 2010-02-10 17:21:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 332

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 7,941
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	87	SOL RENOVACION REGISTRO CON RECAR	1,090,000.00
			TOTAL : $	1,090,000.00

SON: UN MILLON NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

OC: 17153-841-006-8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-014720- -00000-0000
Fecha: 2010-02-10 17:21:20 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 332

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE U** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ALMIRALL, S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	10 14720
	Solicitud internacional	PCT/EP208/006573
	Fecha inicio fase nacional	10/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	005039

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 ABR. 2010
adpa11

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia