



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93951 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4427

A61K 31/44

A61P 29/00

A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2-ПІРИДИНКАРБОКСАМІДУ ЯК МОДУЛЯТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

1

2

(21) а200910412

(22) 21.04.2008

(24) 25.03.2011

(86) РСТ/IB2008/001050, 21.04.2008

(31) 60/915,745

(32) 03.05.2007

(33) US

(31) 60/957,536

(32) 23.08.2007

(33) US

(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.

(72) БАГ'АЛ ШАРАНДЖІТ КАУР, GB, ГІБСОН КАРЛ
РІЧАРД, GB, КЕМП МАРК ЯН, GB, ПУАНСАР СЕ-
ДРІК, GB, ШТАММЕН БЛАНДА ЛУЦІЯ, GB, ДЕН-
ТОН СТЕФЕН МАРТІН, GB, ГЛОССОП МЕЛАНІ
СЬЮЗАНН, GB

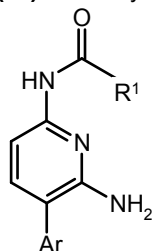
(73) ПФАЙЗЕР ЛІМІТЕД, GB

(56) WO 2006011050 A

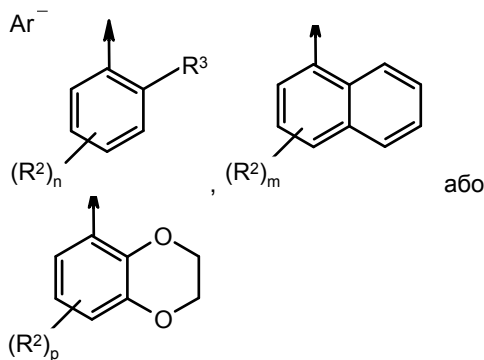
WO 0157024 A

WO 03037274 A

(57) 1. Сполука формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват,
де:R¹ вибрано з наступного:(i) феніл, необов'язково заміщений одним або бі-
льше замісниками, незалежно вибраними з насту-
пного: галоген, ціано, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-
C₄)алкоксил, галоген(C₁-C₄)алкіл, галоген(C₁-
C₄)алкоксил, (C₁-C₄)алкоксил(C₁-C₄)алкіл, (C₁-
C₄)алкіламіно та ді-((C₁-C₄)алкіл)аміно; та(ii) 5-членна група гетероарилу, що містить (а) 1-4
атоми нітрогену або (b) один атом кисню, або
один атом сульфору та 1 або 2 атоми нітрогену, та
де групу гетероарилу необов'язково заміщено од-
ним замісником, вибраним з наступного: (C₁-
C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкоксил, галоген(C₁-C₄)алкіл,
галоген(C₁-C₄)алкоксил, (C₁-C₄)алкоксил(C₁-C₄)алкіл,
(C₁-C₄)алкіламіно та ді-((C₁-C₄)алкіл)аміно;
за умови, що R¹ не є наступним: імідазоліл, окса-
золіл або 1,2,4-триазоліл;де → вказує точку приєднання до кільця піридину;
кожне R² незалежно - (C₁-C₄)алкіл, OR⁴, (C₁-
C₄)алкоксил(C₁-C₄)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, ціано
або галоген;

n дорівнює 0-4;

m дорівнює 0-7;

p дорівнює 0-3;

R³ - гідроген, (C₁-C₄)алкіл, OR⁴, (C₁-C₄)алкоксил(C₁-
C₄)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, ціано або галоген;R⁴ - гідроген, (C₁-C₄)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, (C₁-
C₄)алкоксил(C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-
C₆)циклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, Het¹ або Het¹(C₁-
C₄)алкіл -; таHet¹ - насичене 5- або 6-членне гетероциклічне
кільце, що містить один атом кисню.2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнят-
на сіль або сольват, де R¹ вибрано з наступного:

(13) C2

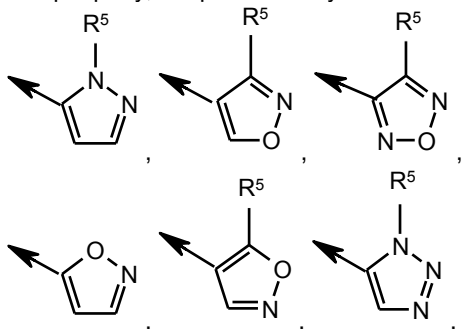
(11) 93951

(19) UA

(i) феніл, неов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, галоген (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) алкоксил (C_1-C_4) алкіл; або

(ii) 5-членна група гетероарилу, вибрана з наступного: піразоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл та 1,2,3-триазоліл, кожний неов'язково заміщений наступним: (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) алкоксил (C_1-C_4) алкіл.

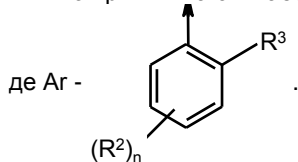
3. Сполука за п. 1 або п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^1 - 5-членна група гетероарилу, вибрана з наступного:



де \rightarrow вказує точку приєднання до часточки карбонілу, та де R^5 - (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) алкоксил (C_1-C_4) алкіл.

4. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^5 - метил, етил, ізопропіл, метоксиметил або трифлуорометил.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват,



6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кожне R^2 незалежно вибрано з наступного: (C_1-C_4) алкіл, OR^4 , (C_1-C_4) алкоксил (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл та галоген; та де R^4 - гідроген, (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл або (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкіл.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кожне R^2 незалежно вибрано з наступного: метил, етил, пропіл, гідроксил, метоксил, етоксил, пропоксил, бутоксил, циклопропілоксил, метоксиметил, метоксіетоксил, метоксипропоксил, циклопропілметоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил, 2,2,2-трифлуороетоксил, хлор та флуор.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^3 - (C_1-C_4) алкіл, OR^4 , (C_1-C_4) алкоксил (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, ціано або галоген.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^3 - метил, етил, пропіл, гідроксил, метоксил, етоксил, пропоксил, бутоксил, циклопропілоксил, метоксиметил, метоксіетоксил, метоксипропоксил, циклопропіл-

метоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил, 2,2,2-трифлуороетоксил, хлор або флуор.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, вибрана з наступного:

N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(7-хлоро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(5-флуоро-2-пропоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[5-хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[2-(циклопропілокси)-5-флуорофеніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[2-(циклопропілокси)-5-флуорофеніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,4-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-[5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-5-метилізоксазол-4-карбоксамід;

N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-5-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(дифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(дифлуорометил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2-іл]-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-3-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;

N-[6-аміно-5-(2-етокси-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[5-метокси-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[2-(2,2,2-трифлуороетил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-етоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[5-хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід;
 та її фармацевтично прийнятні солі та сольвати.
 11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват за будь-яким із пп. 1-10 разом із одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами.
 12. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за будь-яким із пп. 1-10 для застосування як медикаменту.
 13. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким із пп. 1-10 для виготовлення медикаменту для лікування хвороби або стану, для яких показано застосування модулятора каналу $Na_{V1.8}$.
 14. Застосування за п. 13, де хворобою або станом є біль.
 15. Спосіб лікування хвороби або стану в ссавця, включаючи людину, для яких показано застосування модулятора каналу $Na_{V1.8}$, спосіб полягає в застосуванні до ссавця, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції за будь-яким із пп. 1-10 та 11, відповідно.
 16. Спосіб за п. 15, де хворобою або станом є біль.
 17. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за будь-яким із пп. 1-10 для застосування в лікуванні хвороби або стану, для яких показано застосування модулятора каналу $Na_{V1.8}$.
 18. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за будь-яким із пп. 1-10 для застосування у лікуванні болю.
 19. Комбінація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким із пп. 1-10 та іншого фармакологічно активно-го засобу.

Цей винахід стосується похідних піридину. Конкретніше, цей винахід стосується похідних гетероарил-заміщеного N-[6-аміно-5-арил-піридин-2-іл]-карбоксаміду та способів отримання інтермедіатів, застосованих в отриманні композицій, що містять такі похідні, та їх застосування.

Похідними піридину заявленого винаходу є модулятори натрієвого каналу, і вони мають ряд застосувань у терапії, конкретно в лікуванні болю. Конкретніше, похідні піридину винаходу є модуляторами $Na_{V1,8}$. Переважні похідні піридину винаходу демонструють спорідненість до каналу $Na_{V1,8}$, котра є більшою ніж їх спорідненість до каналу $Na_{V1,5}$ чутливих до тетродотоксину натрієвих каналів (TTX-S).

Керований потенціалом натрієвий канал є $Na_{V1,8}$ -каналом, експресованим у ноцицепторах, сенсорних нейронах, які є відповідними за трансдукцію подразників болю. Канал щура та канал людини клоновано в 1996 та 1998 відповідно (Nature 1996; 379 257-262; Pain 1998(Nov); 78(2): 107-114). Канал $Na_{V1,8}$ раніше був відомий як SNS (специфічний стосовно сенсорного нейрону) та PN3 (тип 3 периферійного нерву). Канал $Na_{V1,8}$ є атипичним, тому що демонструє резистентність до блокувальних дій тетродотоксину - токсину голкобрюху, та вважається основою повільно керованих потенціалом та резистентних до тетродотоксину (TTX-R) потоків натрію, зареєстрованих від нейронів ганглію заднього корінця. Найбільш схожим молекулярним каналом щодо каналу $Na_{V1,8}$ є канал $Na_{V1,5}$, котрий є серцевим натрієвим каналом, з котрим він має, приблизно, 60% гомології. Канал $Na_{V1,8}$ найбільш сильно експресовано в 'малих клітинах' ганглію заднього корінця (DRG). Вони вважаються клітинами C- та A-дельта, котрих вважають полімодальними ноцицепторами або сенсорами болю. У звичайних станах канал $Na_{V1,8}$ не є експресованим де-небудь окрім субпопуляції нейронів DRG. Уважається, що канали $Na_{V1,8}$ сприяють процесу чутливості DRG та також надзбудливості внаслідок ушкодження нерву. Інгібіторну модуляцію каналів $Na_{V1,8}$ спрямовано на зниження збудження ноцицепторів, щоб запобігти сприянню процесу збудження.

Дослідження показали, що $Na_{V1,8}$ нокаутних мишей веде до фенотипу тупого болю, головним чином, до проблем запалення (A.N. Akopian et al., Nat. Neurosci. 1999; 2; 541-548), та що $Na_{V1,8}$ нищівно зменшує режими болю, у цьому випадку - невропатичного болю (J. Lai et al., Pain, 2002(Jan); 95(1-2): 143-152). Coward et al. та Yiangou et al., показали, що $Na_{V1,8}$ виявляється експресованим у больових станах (Pain. 2000(March); 85(1-2): 41-50 та FEBS Lett. 2000(Feb 11); 467(2-3): 249-252).

Також показано, що канал $Na_{V1,8}$ експресованим в структури, що стосуються спини та зубної пульпи, та є свідцтва щодо ролі в каузалгії, станах запальної хвороби кишечника та розсіяного склерозу (Bucknill et al., Spine. 2002(Jan 15); 27(2):

135-140; Shembalker et al., Eur J Pain. 2001; 5(3): 319-323; Laird et al., J Neurosci. 2002(Oct 1); 22(19): 8352-8356; Black et al., Neuroreport. 1999(Apr 6); 10(5): 913-918 and Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 11598-11602).

Відомо, що деякі модулятори натрієвого каналу застосовуються як протисудомні засоби або антидепресанти, як-то карбамазепін, амітриптилін, ламотригін та рилузол, націлені на чутливі до тетродотоксину натрієві канали мозку (TTX-S). Такі засоби TTX-S потерпають від побічних дій, що обмежують дозу, охоплюючи запаморочення, атаксії та сонливість, головним чином, внаслідок дії на каналах TTX-S в мозку.

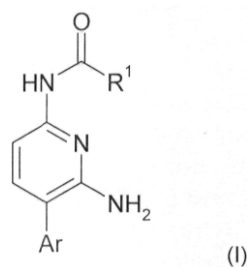
У WO-A-2006/011050 обговорено 6-аміно-2-амінокарбоніл-5-феніл-похідні піридину.

Згідно з метою винаходу запропоновано нові модулятори каналу $Na_{V1,8}$, які є обґрунтованими кандидатами в ліки. Переважним сполукам слід міцно зв'язуватися з каналом $Na_{V1,8}$, демонструючи малу спорідненість до інших натрієвих каналів, конкретно, каналів $Na_{V1,5}$ та TTX-S, та демонструвати функціональну активність як модулятори каналу $Na_{V1,8}$. Їм слід добре абсорбуватися зі шлунково-кишкового тракту, бути метаболічно стабільними та володіти сприятливими фармакокінетичними властивостями. Вони повинні бути нетоксичними та мати нечисленні побічні дії. Крім того, бездоганим кандидатам до ліків слід бути у фізичній формі, яка є стабільною, негігроскопічною та легко компонованою. Переважні похідні піридину заявленого винаходу є селективними до каналу $Na_{V1,8}$ більше ніж до натрієвих каналів $Na_{V1,5}$ та чутливого до тетродотоксину (TTX-S), що призводить до покращення профілю побічної дії.

Тому похідні піридину заявленого винаходу є потенційно корисними в лікуванні широкого діапазону розладів, конкретно наступного: біль, гострий біль, хронічний біль, невропатичний біль, запальний біль, вісцеральний біль, ноцицептивний біль, охоплюючи післяопераційний біль та змішані типи болю, що залучають наступне: внутрішні органи, шлунково-кишковий тракт, краніальні структури, скелетно-м'язова система, хребет, сечостатева система, серцево-судинна система та ЦНС, охоплюючи біль при раку, біль у спині, у роті та лиці.

Інші стани, які можна лікувати похідними піридину заявленого винаходу охоплюють наступне: розсіяний склероз, нейродегенеративні розлади, синдром подразненого кишечника, остеоартрит, ревматоїдний артрит, невропатологічні розлади, функціональні кишкові розлади, запальні кишкові хвороби, біль, асоційований із дисменореєю, біль у тазі, цистит, панкреатит, мігрень, головний біль при підвищеному тиску, діабетична невропатія, периферійний невропатичний біль, ішіас, фіброміалгія, каузалгія та стани нижчих сечових шляхів.

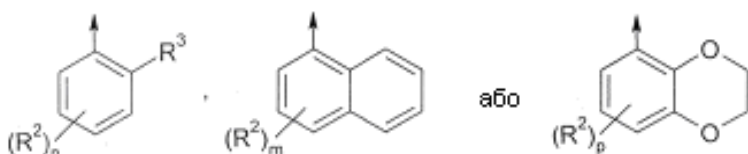
Згідно з винаходом запропоновано похідне піридину формули (I):



або його фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де:

R^1 вибрано з наступного:

(i) феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками,



де \rightarrow вказує точку приєднання до кільця піридину;

кожне R^2 незалежно - (C_1-C_4) алкіл, OR^4 , (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, ціано або галоген;

n дорівнює 0-4;

m дорівнює 0-7;

p дорівнює 0-3;

R^3 - гідроген, (C_1-C_4) алкіл, OR^4 , (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, ціано або галоген;

R^4 - гідроген, (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкіл, Het^1 -, або $Het^1(C_1-C_4)$ алкіл-; та

Het^1 - насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить один атом кисню.

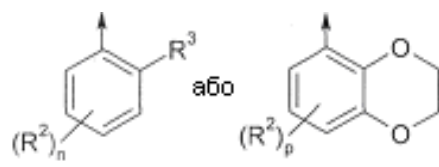
У вищевизначених визначеннях галоген означає флуор, хлор, бром або йод. Алкіл та алкоксил, що містять потрібне число атомів карбону, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Приклади алкілу охоплюють наступне: метил, етил, пропіл (н-пропіл та і-пропіл) та бутіл (н-бутіл, і-бутіл, сек-бутіл та т-бутіл). Приклади алкоксилу охоплюють наступне: метоксил, етоксил, пропоксил (н-пропоксил та і-пропоксил) та бутоксил (н-бутоксил, і-бутоксил, сек-бутоксил та т-бутоксил). Галогеналкіл та галогеналкоксил стосується алкілу або алкоксилу, що містять потрібне число атомів карбону, котрі заміщено одним або більше атомами галогену. Приклади галогеналкілу охоплюють трифлуорометил та 2,2,2-трифлуороетил. Приклади галогеналкоксилу охоплюють трифлуорометоксил та 2,2,2-трифлуороетоксил.

У переважному підході (A) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де Ar -

незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, галоген (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкоксил, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкіламіно та ді- $((C_1-C_4)$ алкіл)аміно; та

(ii) 5-членна група гетероарили, що містить (a) 1-4 атоми нітрогену або (b) один атом кисню або один атом сульфуру та 1 або 2 атоми нітрогену, та де групу гетероарили необов'язково заміщено одним замісником, вибраним з наступного: (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, галоген (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкоксил, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкіламіно та ді- $((C_1-C_4)$ алкіл)аміно; за умови, що R^1 не є наступним: імідазоліл, оксазоліл або 1,2,4-триазоліл;

Ar є



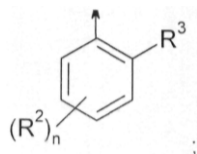
та n , R^1 , R^2 та R^3 є як визначено вище. Переважно, n дорівнює 0, 1 або 2 та p дорівнює 0, 1 або 2.

У переважному підході (B) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де Ar , n , m , p , R^1 та R^3 є як визначено вище, або в широкому аспекті, або в переважних аспектах згідно (A); та кожне R^2 незалежно - (C_1-C_4) алкіл, OR^4 , (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл та галоген; та де R^4 - гідроген, (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл або (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкіл; переважніше - кожне R^2 незалежно - метил, етил, пропіл, гідроксил, метоксил, етоксил, пропоксил, бутоксил, циклопропілоксил, метоксиметил, метоксіетоксил, метоксипропоксил, циклопропілметоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил, 2,2,2-трифлуороетоксил, хлор або флуор; найбільш переважно - кожне R^2 незалежно - гідроксил, метоксил, етоксил, пропоксил, циклопропілоксил, метоксиметил, метоксіетоксил, метоксипропоксил, циклопропілметоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил, 2,2,2-трифлуороетоксил, хлор або флуор.

В альтернативному переважному аспекті (B1) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де Ar , n , m , p , R^1 та R^3 є як визначено вище, або в широкому аспекті, або в переважних аспектах згідно (A); та кожне R^2 незалежно - (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, галоген (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкоксил, ціано або галоген; пере-

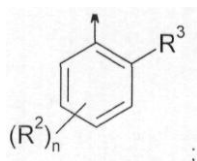
важніше - кожне R^2 незалежно - (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, галоген (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкоксил, або галоген; переважніше - кожне R^2 незалежно - метил, етил, пропіл, метоксил, етоксил, пропоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил, 2,2,2-трифлуороетоксил, хлор або флуор.

У переважному аспекті (C) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де, коли Ag -



то n , R^1 та R^2 є як визначено вище, або в широкому аспекті, або в переважних аспектах згідно (A), (B) або (B1), та R^3 - не гідроген; переважніше R^3 - галоген, галоген (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкоксил, (C_1-C_4) алкоксил, (C_1-C_4) алкіл, гідроксил, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкоксил, (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкоксил, або (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкоксил; переважніше R^3 - метил, етил, пропіл, гідроксил, метоксил, етоксил, пропоксил, бутоксил, циклопропілоксил, метоксиметил, метоксіетоксил, метоксипропоксил, циклопропілметоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил, 2,2,2-трифлуороетоксил, хлор або флуор; найбільш переважно R^3 - етоксил, пропоксил, циклопропілоксил, метоксіетоксил, циклопропілметоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил, 2,2,2-трифлуороетоксил, хлор або флуор.

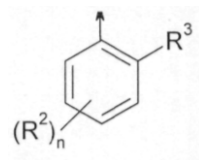
В альтернативному переважному аспекті (C1) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де, коли Ag -



то n , R^1 та R^2 є як визначено вище, або в широкому аспекті, або в переважних аспектах згідно (A), (B) або (B1), та R^3 - галоген, галоген (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкоксил, (C_1-C_4) алкоксил або (C_1-C_4) алкіл; переважніше хлор, флуор, метил, етил, пропіл, метоксил, етоксил, пропоксил, бутоксил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил або 2,2,2-трифлуороетоксил; переважніше - хлор, флуор, дифлуорометил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, дифлуорометоксил, трифлуорометоксил або 2,2,2-трифлуороетоксил;

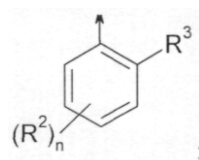
найбільш переважно - хлор, трифлуорометил, або трифлуорометоксил.

В альтернативному переважному аспекті (C2) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де Ag -



n , R^1 та R^2 є як визначено вище, або в широкому аспекті, або в переважних аспектах згідно (A), (B) або (B1), та R^3 - OR^4 або (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, де R^4 - гідроген, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкіл, Het^1 , або $Het^1(C_1-C_4)$ алкіл-; переважніше R^3 є гідроксил, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкоксил, (C_3-C_6) циклоалкілоксил або (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкоксил; переважніше R^3 - (C_3-C_6) циклоалкіл (C_1-C_4) алкоксил або (C_3-C_6) циклоалкілоксил [наприклад, циклопропілоксил, або циклопропілметоксил]; переважніше R^3 - (C_3-C_6) циклоалкілоксил; навіть ще переважніше R^3 циклопропілоксил.

В альтернативному переважному аспекті (C3) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де Ag -



n , R^1 та R^2 є як визначено вище, або в широкому аспекті, або в переважних аспектах згідно (A), (B) або (B1), та R^3 є галоген, переважніше - хлор.

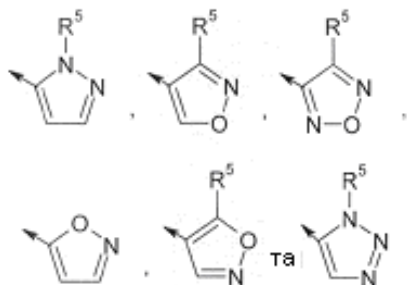
У переважному підході (D) винаходу запропоновано похідне піридину формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, де Ag, n , m , p , R^1 , R^2 та R^3 є як визначено вище, або в широкому аспекті, або в переважних аспектах згідно (A), (B), (B1), (C), (C1), (C2) або (C3); та конкретні приклади R^1 охоплюють феніл, піроліл, піразоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл та тетразоліл (кожне необов'язково заміщено як визначено вище):

переважно R^1 вибрано з наступного:

(i) феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, галоген (C_1-C_4) алкіл, або (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл; та

(ii) 5-членна група гетероарилу, вибрана з наступного: піразоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл та 1,2,3-триазоліл, кожний необов'язково заміщений наступним: (C_1-C_4) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, або (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл:

переважніше R^1 - 5-членна група гетероарилу, вибрана з наступного:



де \rightarrow вказує точку приєднання до часточки карбонілу, та де кожне R^5 незалежно - (C₁-C₄)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, або (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкіл; більш переважно R^5 - метил, етил, пропіл, трифлуорометил або метоксиметил; найбільш переважно R^5 - метил або етил.

Конкретні переважні похідні піридину та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати згідно з винаходом перераховано в розділі «Приклади» нижче.

Сполуки формули (I), що є модуляторами каналу $Na_{V1.8}$, є потенційно корисними в лікуванні ряду розладів. Лікування болю, конкретно - хронічного, запального, невропатичного, ноцицептивного та вісцерального, є переважним застосуванням.

Фізіологічний біль є важливим захисним механізмом, призначеним для попередження небезпеки від потенційно шкідливих подразників зовнішнього середовища. Система діє через специфічний ряд первинних сенсорних нейронів та активується шкідливими подразниками через периферійні механізми перетворення (дивись Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 з огляду). Ці сенсорні волокна відомі як ноцицептори та є аксонами типово малого діаметру з повільними швидкостями провідності. Ноцицептори кодують інтенсивність, тривалість, якість шкідливих подразників та локалізацію подразників силою їх топографічно спрямованої проекції на спинний мозок. Ноцицептори знаходяться на ноцицептивних нервових волокнах двох головних типів, А-дельта волокна (мієлінізовані) та С волокна (немієлінізовані). Активність, генерована входом ноцицептору, після комплексної обробки в спинному розі передається безпосередньо або через трансляційне ядро стовбуру мозку до вентробазального таламусу, а потім - до кори головного мозку, де генеровано відчуття болю.

Біль, взагалі, можна класифікувати на гострий або хронічний. Гострий біль починається несподівано та є скороминущим (звичайно дванадцять тижнів або менше). Це, звичайно, асоційовано з конкретною причиною, як-то конкретне ушкодження, та найчастіше він є гострим та тяжким. Цей вид болю може виникати після конкретних ушкоджень, після хірургічного втручання, лікування зубів, розтягів або вивихів. Гострий біль взагалі не є результатом будь-якої стійкої психологічної реакції. Навпаки, хронічний біль триває довго, типово він триває більше трьох місяців та призводить до значних психологічних та емоціональних проблем.

Загальними прикладами хронічного болю є наступне: невропатичний біль (наприклад, больова діабетична невропатія, постгерпетична невралгія), синдром карпального каналу, біль у спині, головний біль, біль при раку, артритний біль та хронічний післяопераційний біль.

Коли суттєво ушкоджено тканину тіла через хворобу або травму, характеристики активації ноцицептору видозмінюються та є чутливими в периферії, локально поблизу ушкодження та центрально, де ноцицептори кінчаються. Ці ефекти призводять до підсиленого відчуття болю. При гострому болю ці механізми можуть бути корисними в стимуляції захисної поведінки, котра може краще задіяти процеси репарації, що мають місце. Звичайно слід очікувати, що чутливість повертається до нормальної, коли ушкодження вилікувано. Втім, у багатьох станах хронічного болю, гіперчутливість триває довше процесу зцілення та часто є наслідком ушкодження нервової системи. Це ушкодження часто призводить до відхилень від норми в сенсорних нервових волокнах, асоційованих з поганою адаптацією та аберантною активністю (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

Клінічний біль є наявним, коли серед симптомів у пацієнтів присутні дискомфорт та аномальна чутливість. Пацієнти мають тенденцію бути досить різнотипними та виявляти різні больові симптоми. Такі симптоми охоплюють: 1) спонтанний біль, котрий може бути тупим, запальним або колючим; 2) непомірний біль є відгуком на шкідливі подразники (гіпералгезія); та 3) біль, індукований звичайно нешкідливими подразниками (алодинія Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Хоча пацієнти, що потерпають від різних форм гострого та хронічного болю можуть мати подібні симптоми, головні механізми можуть бути відмінними, і тому потребувати відмінних стратегій лікування. Тому біль також можна розподілити на ряд відмінних підтипів згідно з відмінною патофізіологією, охоплюючи ноцицептивний, запальний та невропатичний біль.

Ноцицептивний біль індуковано ушкодженням тканини або інтенсивними подразниками, що спричиняють ушкодження. Аферентні болі активуються трансдукцією подразників ноцицепторами на місці ушкодження, та активують нейрони в спинному мозку на рівні їх завершення. Тоді це передається на спинномозкові тракти до мозку, де сприймається біль (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Активація ноцицепторів активує два типи аферентних нервових волокон. Мієлінізовані волокна А-дельта передають швидко та є відповідними за відчуття гострого та колючого болю, а немієлінізовані волокна С передають із повільною швидкістю та передають тупий або ниючий біль. Помірний щодо тяжкого гострого ноцицептивного болю є відомою ознакою болю від наступного: травма центральної нервової системи, деформації/розтяги, опіки, інфаркт міокарду та гострий панкреатит, постоперативний біль (біль після будь-якого типу хірургічної процедури), біль після травми, ниркова коліка, біль при раку та біль у спині. Біль при раку може бути хронічний боєм, як-то біль залежний від пухлини (наприклад, біль у кістках, головний біль, лицевий біль або вісцеральний

біль) або біль, асоційований із лікуванням від раку (наприклад, синдром після хіміотерапії, хронічний післяопераційний больовий синдром або пострадіаційний синдром). Біль при раку також може виникати у відгук на хіміотерапію, імунотерапію, гормональну терапію або радіотерапію. Біль у спині може бути внаслідок грижі міжхребцевих дисків або розривів міжхребцевих дисків, або аномалії поверхні суглобів, крижово-клубових зчленувань, параспинальних м'язів, або задньої поздовжньої зв'язки. Біль у спині може припинятися природно, але в деяких пацієнтів, де він триває понад 12 тижнів, це стає хронічним станом, що може дуже виснажувати.

Невропатичний біль тепер визначено як біль, ініційований або спричинений первинним ураженням, або дисфункцією нервової системи. Нервові ураження може бути спричинені травмою та хворобою, таким чином, термін 'невропатичний біль' охоплює багато розладів із різноманітними етіологіями. Це охоплює, але без обмеження, наступне: периферійна невропатія, діабетична невропатія, постгерпетична невралгія, тригемінальна невралгія, біль у спині, ракова невропатія, невропатія HIV, фантомний біль ампутованої кінцівки, кистьовий тунельний синдром, центральний біль після інсульту та біль, асоційований із хронічним алкоголізмом, гіпотиреоз, уремія, розсіяний склероз, ушкодження спинного мозку, хвороба Паркінсона, епілепсія та вітамінна недостатність. Невропатичний біль є патологічним, бо не має захисної ролі. Ці причини крім оригінальних причин часто є присутніми та розосередженими довгостроково, звичайно, на роки, та значно погіршують якість життя пацієнтам (Woolf та Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Симптоми невропатичного болю є важкими для лікування, бо є різнотипними навіть у пацієнтів з тією ж хворобою (Woolf & Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf та Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Вони охоплюють спонтанний біль, котрий може бути безперервним, та пароксизмальним або аномально збудженим болем, як-то гіпералгезія (підвищена чутливість шкідливих подразників) та алодинія (чутливість до звичайно нешкідливих подразників).

Запальні процеси є комплексом послідовностей біохімічних та клітинних подій, активованих у відгук на ушкодження тканини або присутність чужорідних субстанцій, котрі призводять до набухання та болю (Levine та Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). Артритний біль є найбільш загальним запальним болем. Ревматоїдна хвороба є одною з найбільш загальних хронічних запальних станів у розвинутих країнах, та ревматоїдний артрит є загальною причиною інвалідності. Точна етіологія ревматоїдного артриту невідома, але робочі гіпотези припускають, що можуть бути важливими генетичний та мікробіологічний фактори (Grennan & Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). Встановлено, що майже 16 мільйонів американців мають симптоматичний остеоартрит (OA) або дегенеративний артроз, більшість з яких мають вік понад 60 років, та очікується збільшення до 40 мільйонів при зростанні віку населення, що робить це великою проблемою здоров'я нації (Houge & Mersfelder,

2002, *Ann Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). Найбільше пацієнтів з остеоартритом шукають уваги медиків внаслідок болю. Артрит має важливий вплив на фізіологічну та фізичну функцію, та відомо, що це є головною причиною інвалідності в подальшому житті. Анкілозуючий спондиліт також є ревматичною хворобою, що спричиняє артрит хребта та крижово-клубових зчленувань. Він варіює від перемежованих приступів болю в хребті, що виникають протягом усього життя, до тяжкої хронічної хвороби, що атакує хребет, периферійні суглоби та інші частини тіла.

Іншим типом запального болю є вісцеральний біль, котрий охоплює біль, асоційований із запальною хворобою кишечника (IBD). Вісцеральний біль є болем, асоційованим із внутрішніми органами, котрі обляють органи черевної порожнини. Ці органи охоплюють статеві органи, селезінку та частину дигестивної системи. Болем, асоційованим із внутрішніми органами, можна розподілити на дигестивний вісцеральний біль та недигестивний вісцеральний біль. Звичайно зустрічаються шлунково-кишкові (GI) розлади, що спричиняють біль, які охоплюють функціональний розлад кишечника (FBD) та запальну хворобу кишечника (IBD). Ці розлади GI охоплюють широкий діапазон хворобливих станів, які тепер є тільки помірно контрольованими, охоплюючи наступне: щодо FBD, гастро-езофагіальний рефлюкс, диспепсія, синдром подразненого кишечника (IBS) та синдром функціонального черевного болю (FAPS), та, щодо IBD, хвороба Крона, ілеїт та виразковий коліт, усі вони регулярно продукують вісцеральний біль. Інші типи вісцерального болю охоплюють біль, асоційований із дисменореєю, циститом та панкреатитом, та біль у тазі.

Слід відзначити, що деякі типи болю мають множинні аналогії, тому їх можна класифікувати щодо різних місць, наприклад, біль у спині, та біль при раку мають ноцицептивну та невропатичну складові.

Інші типи болю охоплюють:

- біль від кістяково-м'язових розладів, охоплюючи наступне: міальгія, фіброміалгія, спондиліт, серонегативні (неревматоїдні) артропатії, несуглобовий ревматизм, дистрофінопатія, глікогеноліз, поліміозит та піоміозит;

- серцевий та судинний біль, охоплюючи біль, спричинений наступним: ангіна, інфаркт міокарду, стеноз мітрального клапану, перикардит, феномен Рейнауда, склеродоз та кістякова м'язова ішемія;

- головний біль, як-то мігрень (охоплюючи мігрень з ауру та мігрень без аури), напад головного болю, головний біль при підвищеному тиску, змішаний головний біль та головний біль, асоційований із судинними розладами; та

- рото-лицевий біль, охоплюючи зубний біль, вушний біль, синдром запального рота та скронево-щелепний міофасціальний біль.

Передбачається, що похідні піридину формули (I) є корисними в лікуванні розсіяного склерозу.

Винахід також стосується терапевтичного застосування похідних піридину формули (I) як засо-

бів для лікування або полегшення симптомів нейродегенеративних розладів. Такі нейродегенеративні розлади охоплюють, наприклад, наступне: хвороба Альцгеймера, хвороба Хантингтона, хвороба Паркінсона та бічний аміотрофічний склероз. Згідно із заявленим винаходом охоплено лікування нейродегенеративних розладів, обумовлених гострим ушкодженням мозку. Це охоплює, але без обмеження наступне: інсульт, травма голови та асфіксія. Інсульт стосується хвороби мозкових судин та також може стосуватися нещасного випадку щодо судин мозку (CVA) та охоплює гострий тромбоемболічний інсульт. Інсульт охоплює фокальну та глобальну ішемію. Також, охоплено швидкоплинні мозкові ішемічні напади та інші мозкові судинні проблеми, супроводжені мозковою ішемією. Ці судинні розлади можуть виникати в пацієнта, що конкретно піддається каротидній ендартеректомії або іншим церебро-васкулярним, або, взагалі, судинним хірургічним процедурами, або діагностичним судинним процедурам, охоплюючи мозкову ангіографію та подібне. Іншими інцидентами є наступне: травма голови, травма спинного мозку або ушкодження від загальної аноксії, гіпоксія, гіпоглікемія, гіпотензія, а також подібні ушкодження, що зустрічаються під час процедур, від емболії, гіперфузії та гіпоксії. Заявлений винахід буде корисним у ряді випадків, наприклад, під час хірургічного шунтування серця, при інтракраніальній гематомі, перинатальній асфіксії, зупинці серця та епілептичному стані.

Кваліфікованому лікарю слід мати можливість визначати відповідну ситуацію або ризик такої, до котрої суб'єкти є чутливими, наприклад, до інсульту, а також, тих, що потерпають від інсульту, для застосування способів заявленого винаходу.

Сполуки заявленого винаходу є корисними в лікуванні станів нижчих сечових шляхів, але без обмеження щодо сечового міхуру, охоплюючи наступне: підвищена частота в денний час, ніктурія, невідкладність, нетримання сечі (будь-який стан, при котрому є мимовільне витікання сечі), охоплюючи нетримання сечі при стресі, позив нетримання сечі та змішане нетримання сечі, надактивний сечовий міхур з асоційованим нетриманням сечі, енурез, нічний енурез, безперервне нетримання сечі, та ситуативне нетримання сечі, як-то нетримання під час полових зносин. Активність таких сполук щодо зниження функції сечового тракту, і відтак їх потенціальна корисність у лікуванні станів, що залучають нижчі сечові шляхи, можна досліджувати та аналізувати, застосовуючи ряд стандартних моделей *in vivo*, відомих спеціалістам у рівні техніки, та часто описаних в літературі (Morrison, J., et al., *Neurophysiology and Neuropharmacology*. In: *Incontinence*, Ed. Abrams, P., Cardozo, C., Khoury, S. та Wein, A. Report of World Health Organisation Consensus Conference. Paris, France: Health Publications Ltd., 2002: 83-163; Brune ME et al. Comparison of альфа 1-adrenoceptor agonists in canine urethral pressure profilometry та abdominal leak point pressure models. *J Urol*. 2001, 166:1555-9).

Винахід також стосується терапевтичного застосування похідних піридину формули (I) як засо-

бів для лікування ревматоїдного артриту. Ревматоїдний артрит (RA) вважається хронічною автоімунною та запальною хворобою, що продукує запалення суглобів, котрі із часом набухають, стають болючими, та спостерігається деградація хряща, кісті та зв'язок суглобів. Наслідком RA є деформація, нестійкість та нерухомість суглобу та рубцювання в суглобі. Суглоби руйнуються з високою швидкістю. Багато факторів, охоплюючи генетичну схильність, можуть впливати на картину хвороби. Люди з ревматоїдним артритом можуть мати помірне проходження, рідкі приступи з довгими періодами ремісії без хвороби, або хворобу, що постійно прогресує, що може бути повільним або швидким. Ревматоїдний артрит може починатися раптово, з одночасним запаленням багатьох суглобів. Частіше він починається делікатно, поступово уражаючи різні суглоби. Звичайно запалення є симетричним щодо суглобу із двох. Типово, малі суглоби пальців, пальців стопи, рук, суглоби стоп, зап'ясть, ліктів, та щиколоток запалюються першими, а потім - коліна та стегна.

Сполуки заявленого винаходу були б корисними в лікуванні артриту, охоплюючи наступне: ревматоїдний артрит, остеоартрит, реактивний артрит (синдром Рейтера), інфекційний артрит, псоріазний артрит, поліартрит, ювенільний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний реактивний артрит, та біль у суглобах при юнацькому псоріазному артриті, також названому артралгією, може уражувати один або більше суглобів. Біль у суглобі може спричинятися багато типами ушкоджень або станів, охоплюючи ревматоїдний артрит, остеоартрит, та бурсит (тобто, запалення між'язових сумок сідничних м'язів).

Інші стани, які можна лікувати похідними піридину заявленого винаходу охоплюють наступне: анкілозуювальний спондиліт; ревматизм; гонорейний артрит; серпоподібно-клітинна хвороба; суглобова інфекція; хвороба Лайма; псоріаз; ревматоїдна поліміалгія; гемофілія; рак; гормональний розлад; розлад нервової системи; сифіліс; недиференційована спондилоартропатія (USpA); подагра; хвороба Крона; розсіяний склероз; нейродегенеративні розлади; синдром подразненого кишечника; невропатологічні розлади; функціональні кишкові розлади; запальна хвороба кишечника; біль, асоційований з дисменореєю; біль у тазі; цистит; панкреатит; мігрень; головний біль при підвищеному тиску; діабетична невропатія; периферійний невропатичний біль; ішіас; фіброміалгія; каузалгія; стани нижчих сечових шляхів; астеничний бульбарний параліч; Жулан-Барре; автоімунний увеїт; автоімунна гемолітична анемія; перніціозна анемія; автоімунна тромбоцитопенія; темпоральний артеріт; антифосфоліпідний синдром; васкуліти, як-то грануломатоз Вегенера; хвороба Бехгета; псоріаз; герпетичний дерматит; вульгарний пемфігус; вітіліго; первинний біліарний цироз печінки; автоімунний гепатит; діабет 1 типу або імунно-опосередкований цукровий діабет; алергічний риніт; синусит; риносинусит; хронічний середній отит; рецидивний середній отит; алергічні реакції на ліки; алергічні реакції на укуси комах; алергічні реакції на латекс; кон'юнктивіт; кропив-

ниця; анафілактичні реакції; псевдоанафілактичні реакції; atopічний дерматит; астма; харчові алергії; хвороба Граве; тиреоїдит Хашимото; автоімунний оофорит та орхіт; автоімунний розлад надниркової залози; системна ериматозна вовчак; склеродерма; поліміозит; дерматоміозит; анкілозувальний спондиліт; синдром Сьогрена та виразковий коліт.

Похідні піридину формули (I) також є корисними в лікуванні наступного:

- астма будь-якого типу, етіології або патогенезу, зокрема, астма, вибрана з наступного: atopічна астма, неатопічна астма, алергічна астма, atopічна бронхіальна IgE-опосередкована астма, бронхіальна астма, есенційна астма, справжня астма, ендогенна бронхіальна астма, спричинена патофізіологічними розладами, екзогенна бронхіальна астма, спричинена факторами навколишнього середовища, есенційна астма з невідомої або неявної причини, неатопічна астма, бронхітна астма, емфізематозна астма, індукована навантаженням астма, індукована алергеном астма, індукована холодним повітрям астма, професійна астма, інфекційна астма, спричинена бактеріальною, грибовою, протозойною або вірусною інфекцією, неалергічна астма, початкова астма, синдром дитячої астми та бронхіоліт; та

- обструктивні або запальні хвороби дихальних шляхів будь-якого типу, етіології, або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні хвороби дихальних шляхів, вибрані з наступного: група хронічної еозинофільної пневмонії, хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), COPD охоплює хронічний бронхіт, емфізема легенів або диспное, асоційований або не асоційований з COPD, COPD, котра характеризується незворотною, поступовою обструкцією дихальних шляхів, синдром розладу зовнішнього дихання в дорослих (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів внаслідок лікування іншими ліками та хвороби дихальних шляхів, асоційованих із легеневою гіпертензією.

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) охоплюють їх кислотно-адитивні та основні солі.

Придатні кислотно-адитивні солі утворено з кислот, котрі формують нетоксичні солі. Приклади солей охоплюють наступне: ацетат, адипат, аспартат, бензоат, бензилат, гідрокарбонат/карбонат, гідросульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, едисилат, есилат, форміат, фумарат, гліцептат, глюконат, глюкуронат, гексафлуорофосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізотіонат, лактат, малат, малеат, малонат, месилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрогенфосфат/дигідрогенфосфат, піроглютамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифлуорацетат та ксинофоат.

Солі придатної основи утворено з основ, що формують нетоксичні солі. Приклади охоплюють наступне: алюміній, аргінін, бензатин, кальцій, холін, діетиламін, діоламін, гліцин, лізин, магній, мелумін, оламін, калій, натрій, трометамін та цинк.

Гемісолі кислот та основ також можуть утворювати, наприклад, гемісульфат та солі гемікальцію.

Для огляду придатних солей, дивись Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl та Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) можна отримувати одним або більше із трьох способів:

- (i) реакцією сполуки формули (I) з бажаною кислотою або основою;

- (ii) видаленням кислотно- або основно-лабільної захисної групи із придатного попередника сполуки формули (I); або

- (iii) перетворенням одної солі сполуки формули (I) до іншої реакцією придатної кислоти або основи, або способами застосування придатної йоно-обмінної колонки.

Усі три реакції типово проводили в розчині. Отриману сіль можна осаджувати та збирати фільтруванням або можна виділяти випаровуванням розчиннику. Ступінь іонізації отриманої солі може змінюватися від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки винаходу можуть існувати у твердому стані від повністю аморфного до повністю кристалічного. Термін 'аморфний' стосується а стан, у котрому матеріал не має впорядкованості на молекулярному рівні, та, залежно від температури може мати фізичні властивості твердої або рідкої речовини. Типово такі матеріали не мають характеристик рентгенограм та, хоч виявляють властивості твердого, більш формально характеризуються як рідина. При нагріванні відбувається зміна властивостей від твердого рідкого, що характеризується зміною стану, типово другого порядку ('склування'). Термін 'кристалічна' стосується твердої фази, у котрій матеріал має регулярний порядок внутрішньої структури на молекулярному рівні та має характеристичну рентгенограму з визначеними піками. Такі матеріали при нагріванні також виявляють властивості рідини, але зміна від твердого стану до рідкого характеризується зміною фази, типово першого порядку ('точка плавлення').

Сполуки винаходу також можуть існувати в не сольватованій та сольватованій формі. Термін 'сольват' застосовано тут для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку винаходу та один або більше фармацевтично прийнятних молекул розчиннику, наприклад, етанол. Термін 'гідрат' застосовується, коли названий розчинник - вода.

Прийнята тепер система класифікації органічних гідратів є такою, що визначає ізолювану позицію, канал, або метал-іон-координовані гідрати - дивись Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Гідрати ізолюваної позиції є такими, у котрих молекули води є ізолюваними від безпосереднього контакту з кожною іншою проміжними органічними молекулами. У гідратах каналу молекули води знаходяться в каналах решітки, де вони є поруч із іншими молекулами води. У метал-іон-координованих гідратах молекули води зв'язані з іоном металу.

Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, комплексу слід мати добре визначену незалежну від вологості стехіометрію. Коли, однак, розчинник або вода є слабо зв'язаними, як у сольватах каналу та гігроскопічних сполуках, величині вода/розчинник слід залежати від умов вологості та сухості. У таких випадках відсутність стехіометрії повинна бути нормою.

Також у межах винаходу охоплено багатокомпонентні комплекси (інші ніж солі та сольвати), де ліки та, принаймні, одна інша складова є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Комплекси такого типу охоплюють клатрати (комплекси включення ліки-хазяїн) та співкристали. Останнє звичайно визначають як кристалічні комплекси складових частин нейтральної молекули, котрі зв'язані разом через нековалентний взаємозв'язок, але також могли б бути комплексом нейтральної молекули із сіллю. Співкристали можна отримувати кристалізацією розплаву, перекристалізацією з розчинників або фізичними розмелом складових разом - дивись Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson та M. J. Zaworotko (2004). Для загального огляду багатокомпонентних комплексів, дивись J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

Сполуки винаходу також можуть існувати в мезоморфному стані (мезофазовий або рідкий кристал), коли їх піддано придатним режимам. Мезоморфний стан - інтермедіат між дійсним кристалічним станом та дійсним рідинним станом (розплав або розчин). Мезоморфізм, що виникає як результат зміни температури, описано як 'термотропний', та як результат додавання другої складової, як-то вода або інший розчинник, описано як 'ліотропний'. Сполуки, що мають можливість утворювати ліотропні мезофазы, описано як 'амфіфільні', і вони складаються з молекул, котрі мають іонну (як-то $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, або $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) або неіонну (як-то $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) полярну головну групу. Для більшої інформації дивись Crystals та Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne та A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Нижче всі посилання на сполуки формули (I) охоплюють посилання на солі, сольвати, багатокомпонентні комплекси та їх рідкі кристали, та на сольвати, багатокомпонентні комплекси та рідкі кристали їх солей.

Сполуки винаходу охоплюють сполуки формули (I), як вище визначено, охоплюючи всі поліморфи та їх форми кристалізації, проліки та їх ізомери (охоплюючи оптичні, геометричні та таутометричні ізомери), як нижче визначено, та мічені ізотопом сполуки формули (I).

Згідно з першим аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I), котра є суттєво чистою кристалічною формою N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду.

Згідно з наступним підходом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I), котра є суттєво чистою кристалічною формою N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду, котра характеризується порошковою рентгенограмою (PXRD),

отриманою опроміненням радіацією $\text{Cu K}\alpha$ (довжина хвилі 1,5418 ангстрем), що містить головні піки при 2-Тета° 16,6, 16,8, 23,1,24,1 та 27,0 \pm 0,1.

Кристалічну форму N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду далі охарактеризовано диференціальною сканувальною калориметрією (DSC), у котрій виявлено гострий ендотермічний пік при 158°C \pm 2°C.

Кристалічну форму N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду далі охарактеризовано інфрачервоним спектром із перетворенням Фур'є (FT-IR), що містить смуги поглинання при 1453, 1167, 998 та 760 (+/-2) cm^{-1} .

Кристалічну форму N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду далі охарактеризовано спектром комбінаційного розсіяння з перетворенням Фур'є (FT), котрий містить смуги поглинання при 1612, 1328, 749 та 686 (+/-2) cm^{-1} .

Вираз 'суттєво чиста', коли його тут застосовано, означає, принаймні, 95% чистоти за масою. Переважніше 'суттєво чиста' означає, принаймні, 98% чистоти за масою, та найбільш переважно, принаймні, - 99% чистоти за масою.

Як указано, названі 'проліки' сполуки формули (I) також є в межах винаходу. Таким чином, деякі похідні сполуки формули (I), котрі можуть мати малу або самі можуть не мати фармакологічної активності, при застосуванні всередину організму або на поверхню тіла, конвертуються в сполуки формули (I), що мають бажану активність, наприклад, гідролітичним розщепленням. Такі похідні віднесено до 'проліків'. Подальшу інформацію про застосування проліків можна знайти в Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi та W. Stella) та Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки згідно з винаходом можна, наприклад, отримувати заміщенням придатних функціональних груп, присутніх у сполуках формули (I) деякими часточками, що відомі спеціалістам у рівні техніки як 'про-часточки' як описано, наприклад, в Design Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Деякі приклади проліків згідно з винаходом охоплюють сполуку формули (I), яка містить функціональні групи первинного або вторинного аміну (-NH_2 або -NHR де $\text{R}\neq\text{H}$), її амід, наприклад, сполуку, де залежно від можливості один або обидва гідрогени функціональних груп аміну сполуки формули (I) заміщено ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) алканоїлом.

Подальші приклади груп заміщення у відповідності з вищевизначеними прикладами та прикладами інших типів проліків можна знайти у вищезгаданих посиланнях.

Крім того, деякі сполуки формули (I) самі можуть діяти як проліки інших сполук формули (I).

Також у межах винаходу охоплено метаболіти сполуки формули (I), які є сполуками, утвореними *in vivo* після застосування ліків. Деякі приклади метаболітів згідно з винаходом охоплюють такі:

(i) де сполука формули (I) містить метил, її гідроксиметиле похідне ($\text{-CH}_3 \rightarrow \text{-CH}_2\text{OH}$):

(ii) де сполука формули (I) містить алкоксил, її гідроксильне похідне (-OR -> -OH);

(iii) де сполука формули (I) містить феніл, її фенолове похідне (-Ph -> -PhOH); та

Сполуки формули (I), що містять один або більше асиметричних атомів карбону, можуть існувати як два або більше стереоізомери. Де структурні ізомери здатні до взаємного перетворення через низький енергетичний бар'єр, може виникати таутомерна ізомеризація ('таутомерія'). Це може приймати форму так званої валентної таутомерії в сполуках, котрі містять ароматичну часточку. Із цього випливає, що одинична сполука може виявляти більше одного типу ізомерії. У межах заявленого винаходу охоплено всі стереоізомери та таутомерні форми сполуки формули (I), охоплюючи сполуки, що виявляють більше одного типу ізомерії, та суміші одної або більше з них. Також охоплено кислотно-адитивні або основні солі, де протийон є оптично активним, наприклад, d-лактатом або l-лізином, або рацемічним, наприклад, dl-тартратом або dl-аргініном.

Звичайні способи отримання/виділення окремих енантіомерів охоплюють хіральний синтез із придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного), застосовуючи, наприклад, хіральну рідинну хроматографію високого тиску (ВТРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати із придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, якщо сполука формули (I) містить кислотну або основну часточку, основу або кислоту, як-то 1-фенілетиламін або винна кислота. Отриману діастереоізомерну суміш можна розділяти хроматографією та/або фракційною кристалізацією, та один або обидва діастереоізомери перетворювати до відповідних чистих енантіомерів способами, які добре відомі спеціалісту.

Хіральні сполуки винаходу (та їх хіральні попередники) можна отримувати в енантіомерно збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, типово ВТРХ, на асиметричній смолі з мобільною фазою, що складається з вуглеводню, типово гептану або гексану, що містять 0-50% за об'ємом ізопропанолу, типово 2%-20%, та 0-5% за об'ємом алкіламіну, типово 0,1% діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш.

Коли будь-який рацемат кристалізується, можливо утворення кристалів двох відмінних типів. Перший тип є рацемічною вищевказаною сполукою (дійсний рацемат), де отримується одна гомогенна форма кристалу, що містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Друг тип є рацемічною сумішшю або конгломератом, де дві форми кристалів отримуються в еквімолярних кількостях, що містять одиничний енантіомер.

Хоча обидві форми кристалів, присутні в рацемічній суміші, мають ідентичні фізичні властивості, вони можуть мати відмінні фізичні властивості порівняно з дійсним рацематом. Рацемічну суміш можна розділяти звичайними способами, що відомі спеціалістам у рівні техніки - дивись, наприклад, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel та S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Заявлений винахід охоплює всі фармацевтично прийнятні мічені ізотопом сполуки формули I, де один або більше атомів заміщено атомами, які мають таке саме атомне число, але атомна маса або масове число відрізняється від атомної маси або масового числа, котре переважає в природі.

Приклади ізотопів, придатних для введення в сполуки винаходу охоплюють ізотопи наступного: водень, як-то ^2H та ^3H , карбон, як-то ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлор, як-то ^{36}Cl , флуор, як-то ^{18}F , йод, як-то ^{123}I та ^{125}I , нітроген, як-то ^{13}N та ^{15}N , оксиген, як-то ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфор, як-то ^{32}P , та сульфур, як-то ^{35}S .

Деякі мічені ізотопом сполуки формули (I), наприклад, ті, що містять радіоактивний ізотоп, є корисними в ліках та/або в дослідженнях розподілення субстратів тканин. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто ^3H , та карбону-14, тобто ^{14}C , є конкретно корисними для цієї мети, бо їх легко вводити та легко визначати.

Заміщення важкими ізотопами, як-то дейтерій, тобто ^2H , може надавати деякі терапевтичні переваги, отримані від більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного періоду напіврозпаду *in vivo*, або знижених потребах дозування, та, отже, може бути переважним у деяких обставинах.

Заміщення ізотопами, що емітують позитрон, як-то ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисним у позитронній емісійній томографії (PET) для дослідження заселення рецептору субстрату.

Мічені ізотопом сполуки формули (I), взагалі, можна отримувати звичайними способами, що відомі спеціалістам у рівні техніки, або способами, аналогічними описаним у супроводжувальних прикладах та отриманнях, застосовуючи придатний мічений ізотопом реагент замість раніше застосовуваного не міченого ізотопом реагенту.

Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з винаходом охоплюють такі, де розчинник кристалізації може бути ізотопічно заміщеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки формули (I) слід аналізувати на їх біофармацевтичні властивості, як-то розчинність та стабільність розчину (через pH), проникненість, т.д., для вибору найбільш придатної форми дозування та шляху застосування для лікування запропонованого показання.

Сполуки винаходу, призначені для фармацевтичного застосування, можна застосовувати як кристалічні або аморфні продукти. Їх можна отримувати, наприклад, як тверді тампони, порошки або півки способами, як-то осадження, кристалізація, сушка сублімацією, сушка розпилюванням або сушка випарюванням. Для цієї мети можна застосовувати мікрохвильову або радіочастотну сушку.

Їх можна застосовувати як такі або в комбінації з одною або більше іншими сполуками винаходу, або в комбінації з одними або більше іншими ліками (або як будь-яку їх комбінацію). Взагалі, їх слід застосовувати як композицію в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами. Термін 'наповнювач' застосовано тут для опису будь-якого інгредієнту, відмінного від сполуки(сполук) винаходу. Вибір наповнювача слід

робити в широкому діапазоні залежно від факторів, як-то конкретний спосіб застосування, дія наповнювача на розчинність та стабільність, та характер форми дозування.

Фармацевтичні композиції, придатні для постання сполук заявленого винаходу та способів їх отримання слід добре знати спеціалісту в рівні техніки. Такі композиції та способи їх отримання можна знайти, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Сполуки винаходу можна застосовувати перорально. Пероральне застосування може охоплювати ковтання, щоб сполука попадала в шлунково-кишковий тракт, та/або букальне, язикове або застосування під язик, за яким сполука проникає в кровотік безпосередньо з рота.

Композиції, придатні для перорального застосування охоплюють тверді, напівтверді та рідкі системи, як-то таблетки; м'які або тверді капсули, що містять мульти- або наночасточки, рідини, або порошки; коржі (охоплюючи наповнені рідиною); жуйки; гелі; форми дозування, які швидко диспергуються; плівки; м'які капсули; спреї; та букальні/мукоадгезивні пластирі.

Рідкі композиції охоплюють суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можна застосовувати як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах (зроблених, наприклад, з желатини або гідроксипропілметилцелюлози), і звичайно вони містять носій, наприклад, наступне: вода, етанол, поліетиленгліколь, метилцелюлоза або придатна олія, і один або більше емульсувальних засобів та/або суспендувальних засобів. Рідкі композиції також можна отримувати розбавленням твердого, наприклад, із саше.

Сполуки винаходу також можна застосовувати у швидко розчинних, швидко дезінтегрувальних формах дозування, як-то описано в Expert Opinion in Therapeutic Patents, Ц (6), 981-986, by Liang та Chen (2001).

Для форм дозування у вигляді таблетки залежно від дози ліки можна комплектувати у формах дозування 1 мас.% - 80 мас.%, більше типово 5 мас.% - 60 мас.% форми дозування. Додатково до ліків таблетки, взагалі, містять дезінтегрант. Прикладі дезінтегрантів охоплюють наступне: натрій крохмальгліколат, натрій карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоза, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, заміщена нижчим алкілом гідроксипропілцелюлоза, крохмаль, попередньо желатинизований крохмаль та натрій альгінат. Взагалі, дезінтегрант повинен складати 1 мас.% - 25 мас.%, переважно 5 мас.% - 20 мас.% форми дозування.

Зв'язувані, взагалі, застосовували для надання якості зв'язування композиції таблетки. Придатні зв'язувані охоплюють наступне: мікрокристалічна целюлоза, желатина, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні смоли, полівінілпіролідон, попередньо желатинизований крохмаль, гідроксипропілцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза. Таблетки також можуть містити розріджувачі, як-то лактоза (моногідрат, висушений розпилюванням

моногідрат, безводний та подібне), манітол, ксилітол, декстроза, цукроза, сорбітол, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль та двоосновний кальцій фосфат дигідрат.

Таблетки необов'язково також можуть містити поверхнево-активні засоби, як-то натрій лаурилсульфат та полісорбат 80, та ковзні засоби, як-то діоксид силіцію та тальк. Коли є присутніми поверхнево-активні засоби, вони можуть складати 0,2 мас.% - 5 мас.% таблетки, та ковзні засоби можуть складати 0,2 мас.% - 1 мас.% таблетки.

Таблетки також, взагалі, містять змащувачі, як-то магній стеарат, кальцій стеарат, цинк стеарат, натрій стеарил фумарат, та суміші магній стеарату з натрій лаурилсульфатом. Змащувачі, взагалі, складають 0,25 мас.% - 10 мас.%, переважно 0,5 мас.% - 3 мас.% таблетки.

Інші можливі складові охоплюють антиоксиданти, барвники, смакові засоби, консерванти та смакові засоби.

Типові таблетки містять, приблизно, до 80% ліків, приблизно, 10 мас.% - 90 мас.% зв'язувачу, приблизно, 0 мас.% - 85 мас.% розріджувачу, приблизно, 2 мас.% - 10 мас.% дезінтегранту, та, приблизно, 0,25 мас.% - 10 мас.% змащувачу.

Таблеткові суміші можна пресувати безпосередньо або роликом для формування таблеток. Таблеткові суміші або порції сумішей альтернативно можна гранулювати вологим, сухим способом, або розплавленими, заморожуванням розплаву, або видавлювати перед таблетуванням. Кінцеві композиції можуть містити один або більше шарів та можуть бути покритими або непокритими; Вони навіть можуть бути інкапсульованими.

Композиції таблеток розглянуто в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman та L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Пероральні побутові плівки, застосовувані людиною в побуті або у ветеринарії, типово є м'якими розчинними у воді або такими, що набухають у воді, тонкоплівковими формами дозування, котрі можуть бути швидко розчинними або мукоадгезивними, та типово містять сполуку формули (I), полімер, що утворює плівку, зв'язувач, розчинник, зволожувач, пластифікатор, стабілізатор або емульсифікатор, засіб модифікації в'язкості та розчинник. Деякі складові композиції можуть здійснювати більше одної функції.

Сполука формули (I) може бути водорозчинною або нерозчинною. Водорозчинна сполука типово складає 1 мас.% - 80 мас.%, більше типово 20 мас.% - 50 мас.% розчину. Менш розчинні сполуки можуть складати більшу долю композиції, типово - до 88 мас.% розчину. Альтернативно, сполука формули (I) може бути у формі мультичасточкових сумішей.

Полімер, що утворює плівку можна вибирати з наступного: природні полісахариди, білки, або синтетичні гідро колоїди, та типово є присутнім у діапазоні 0,01 - 99 мас.%, більше типово у діапазоні 30-80 мас.%.

Інші можливі складові охоплюють антиоксиданти, барвники, ароматизатори та підсилювачі смаку, консерванти, засоби для стимулювання слини,

охладжувальні засоби, співрозчинники (охоплюючи олії), пом'якшувачі, засоби для збільшення об'єму, засоби проти піни, поверхнево-активні речовини та засоби маскування смаку.

Плівки згідно з винаходом типово отримуються сушкою випарюванням тонкої водної плівки, нанесеної на підкладку, що легко відокремлюється, або папір. Це можна робити в сушильній шафі або камері, типово - у комбінованій сушарці для покриття, або сублімаційною сушкою або вакуумуванням.

Тверді композиції для перорального застосування можна komponувати для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, роздільне, регульоване, цільове та програмоване вивільнення.

Композиції придатного модифікованого вивільнення для цілей винаходу описано в US Patent No. 6,106,864. Подробиці технологій іншого придатного вивільнення, як-то високоенергетичні дисперсії, осмотичні та покриті часточки, можна знайти в Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma et al. (2001). Застосування жуйок для отримання регульованого вивільнення описано в WO 00/35298.

Сполуки винаходу також можна застосовувати безпосередньо в кровотік, у м'яз, або у внутрішній орган. Придатні способи парентерального застосування охоплюють наступне: внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперитонеальне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтрастернальне, інтракраніальне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобове та підшкірне. Придатні апарати для парентерального застосування охоплюють голки (охоплюючи мікроголки) ін'єктори, безголкові ін'єктори та техніки інфузії.

Парентеральні композиції типово є водними розчинами, котрі можуть містити наповнювачі, як-то солі, вуглеводні та буферувальні засоби (переважно до pH 3-9), але, для деяких застосувань їх можна придатніше komponувати як стерильний неводний розчин, або як суха форма для застосування у поєднанні з придатним наповнювач, як-то стерильна вільна від пірогену вода.

Отримання парентеральних композицій у стерильних умовах, наприклад, ліофілізацією, можна легко виконувати, застосовуючи звичайні фармацевтичні способи, добре відомі спеціалістам у рівні техніки.

Розчинність сполуки формули (I), застосованих в отриманні парентеральних розчинів, можна підвищувати застосуванням придатних способів утворення композиції, як-то введення засобів, які підвищують розчинність.

Композиції парентерального застосування можна komponувати для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Модифіковане вивільнення композиції охоплюють затримане, подовжене, роздільне, регульоване, цільове та програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки винаходу можна komponувати як суспензії або як тверді, напівтверді засоби, або як тиксотропну рідину для застосування як імплантоване депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій охоплюють

покриті ліками стенти та напівтверді композиції й суспензії, що містять завантажені ліками мікросфери з полі(dl-молочно-співгліколевої)кислоти (PGLA).

Сполуки винаходу також можна застосовувати місцево, (інтра)дермально, або трансдермально до шкіри або слизової оболонки. Типові композиції для цієї мети охоплюють гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, пов'язки, піни, плівки, пластирі для шкіри, облатки, імпланти, тампони, волокна, бандажі та мікроемульсії. Також можна застосовувати ліпосоми. Типові носії охоплюють наступне: спирт, вода, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Можна вводити промотори усмоктування, дивись, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin та Morgan (October 1999).

Інші способи місцевого застосування охоплюють постачання наступним: електропорація, іонтофорез, фонофорез, сонофорез та мікроголка або безголка ін'єкція (наприклад, Powderject™, Bioject™, т.д.).

Композиції місцевого застосування можна komponувати для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, роздільне, регульоване, цільове та програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу також можна застосовувати інтраназально або інгаляцією, типово у формі сухого порошку (як такі, або як суміш, наприклад, у сухій суміші з лактозою, або як змішані складові частинки, наприклад, змішані з фосфоліпідами, як-то фосфатидилхолін) з інгалятору із сухим порошком, як аерозольний спрей із контейнеру з підвищеним тиском, насосу, спрею, пульвелізатору (переважно пульвелізатору із застосуванням електрогідродинаміки для отримання тонкої димки), або розпилювачу, із застосуванням або без застосування придатного пропеленту, як-то 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-тетрафлуорпропан, або як краплі в ніс. Порошок для інтраназального застосування може містити біоадгезивний засіб, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Контейнер із підвищеним тиском, насос, спрей, пульвелізатор або розпилювач містять розчин або суспензію сполуки(сполук) винаходу, які містять як розчинник, наприклад, етанол, водний етанол, або придатний альтернативний засіб для диспергування, солюбілізації або подовження вивільнення активного, пропеленту(ів), та необов'язково поверхнево-активну речовину, як-то сорбіт триолеат, олеїнова кислота або оліgomолочна кислота.

До застосування в композиції сухого порошку або суспензії продукт ліків тонко подрібнюють до розміру, придатного для постачання інгаляцією (типово менше 5 мікронів). Цього можна досягати будь-яким придатним способом подрібнення, як-то гвинтовий струминний помел, струминний помел у псевдо зрідженому шарі, зверхритична рідинна обробка для утворення наночастинок, гомогенізація під високим тиском або сушка розпилюванням.

Капсули (зроблені, наприклад, з желатини або гідроксипропілметилцелюлози), білстери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можна компонувати для розміщення порошкової суміші сполуки винаходу, придатної порошкової основи, як-то лактоза або крохмаль, та модифікатор продуктивності, як-то І-лейцин, манітол, або магній стеарат. Лактоза може бути безводною або як моногідрат, переважно - останнє. Інші придатні наповнювачі охоплюють наступне: декстран, глюкоза, мальтоза, сорбітол, ксилітол, фруктоза, цукроза та тегалоза.

Композиції придатного розчину для застосування в пульвелізаторі при застосуванні електрогідродинаміки для отримання тонкої димки можуть містити 1 мкг-20 мг сполуки винаходу на запуск, та об'єм запуску може змінюватися від 1 мкл до 100 мкл. Типова композиція може містити сполуку формули (I), пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та натрій хлорид. Альтернативні розчинники, котрі можна застосовувати замість пропіленгліколю, охоплюють гліцерин та поліетиленгліколь.

Придатні ароматизатори, як-то ментол та левоментол, або замітники цукру, як-то сахарин або натрій сахарин, можна додавати до цієї композиції винаходу, призначеної для дихально-го/інтраназального застосування.

Композиції дихального/інтраназального застосування можна компонувати для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення, застосовуючи, наприклад, PGLA. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, роздільне, регульоване, цільове та програмоване вивільнення.

Для сухих порошкових інгаляторів та аерозольних балончиків одиничне дозування визначається залежно від виду клапану, котрий постачає вимірювану кількість. Одиниці згідно з винаходом, звичайно, є відрегульованими до призначеної вимірюваної дози або "вихлопу" Загальну денну дозу можна застосовувати як одиничну дозу або, більш звичайно, як роздільні дози протягом доби.

Сполуки винаходу можна застосовувати ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, песарію, або клізми. Масло какао є традиційною основою супозиторію, але різні альтернативні варіанти можна застосовувати як придатні.

Композиції для ректального/вагінального застосування можна компонувати для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, роздільне, регульоване, цільове та програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу також можна застосовувати безпосередньо до очей або вух, типово у формі крапель, тонко подрібненої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-відрегульованому, стерильному фізіологічному розчині. Інші композиції, придатні для очного та вушного застосування охоплюють мазі, гелі, що розсмоктуються (наприклад, гелеві тампони, що розсмоктуються, колаген) та ті, що не розсмоктуються, (наприклад, силіконові) імпланти, тампони, лінзи та часточкові та пухирчасті системи, як-то ніосоми або ліпосоми. Полімер, як-то

поперечно зшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, або метилцелюлоза, або гетерополісахарид полімер, наприклад, геланова смола, можна вводити разом із консервант, як-то бензалькохлорид. Такі композиції також можна постачати іонтофорезом.

Композиції очного/вушного застосування можна компонувати для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, роздільне, регульоване, цільове та програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу можна комбінувати з розчинними макромолекулярними речовинами, як-то циклодекстрин та його придатні похідні або полімери, що містять поліетиленгліколь, для того щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, покращити смак, біозасвоєння та/або стабільність для застосування в будь-яких вищезгаданих способах застосування.

Наприклад знайдено, що комплекси ліки-циклодекстрин взагалі є корисними для найбільшості форм дозування та шляхів застосування. Можна застосовувати інклюзивні та неінклюзивні комплекси. Як альтернативу прямому комплесу-воренню з ліками можна застосовувати циклодекстрин як допоміжні добавки, тобто як носій, розріджувач або солюбілізатор. Із цією метою в найбільшості випадків застосовують альфа-, бета- та гама-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148.

Типово для застосування до людей загальна денна доза сполук винаходу є в діапазоні 0,1 мг - 1000 мг, звичайно, залежно від способу застосування. Загальну денну дозу можна застосовувати в одиничній або роздільній дозах та можна, за розсудом лікаря, зменшувати поза межі типового наданого тут діапазону.

Ці дозування базовано на середній масі людини, приблизно, 60 кг - 70 кг. Лікарю слід уміти визначати дози суб'єктам із масою поза цього діапазону, як-то дітям та літнім людям.

Щоб уникнути невизначеності, посилання тут на "лікування" охоплюють посилання на цілюще, паліативне та профілактичне лікування.

Конкретно, у лікуванні болю модулятор каналу $Na_{V1.8}$ можна корисно комбінувати з іншою фармакологічно активною сполукою або із двома чи більше іншими фармакологічно активними сполуками. Наприклад, модулятор каналу $Na_{V1.8}$, конкретно, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, як визначено вище, можна застосовувати одночасно, послідовно або роздільно в комбінації з одним або більше засобами вибраними з наступного:

- опіоїдний анальгетик, наприклад, морфій, героїн, гідроморфон, оксиморфон, леворфанол, левалофан, мефадон, меперидин, фентаніл, кокаїн, кодеїн, дигідрокодеїн, оксикодон, гідрокодон, пропаксифен, налмефен, налорфін, налоксон, налтрексон, бупренорфін, буторфанол, налбуфін або пентазоцин;

- нестероїдні протизапальні ліки (NSAID), наприклад, аспірин, диклофенак, дифлузінал, етодолак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенізал, флупіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамова кислота, мефенамінова кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, німесулід, нітрофлурбіпрофен, олсалазин, оксапрозин, фенілбутазон, піроксикам, сульфасалазин, суліндак, толметин або зомепірак;

- беззаспокійливий барбітурат, наприклад, амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, бутабітал, мефобарбітал, метарбітал, метогекситап, пентобарбітал, фенобартитал, секобарбітал, талбутал, теамітал або тіопентал;

- бензодіазепін, що має седативну дію, наприклад, хлордіазепоксид, клоразепат, діазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам або триазолам;

- антагоніст H_1 , що має седативну дію, наприклад, дифенгідрамін, піриламін, прометазин, хлорфенірамін або хлорциклізін;

- седативний засіб, як-то глутетимід, мепробамат, метахіалон або дихлоалфеназон;

- міорелаксант скелетного м'язу, наприклад, баклофен, кариспродол, хлорзоксазон, циклобензапін, метокарбамол або орфренадин;

- антагоніст рецептору NMDA, наприклад, декстрометорфан ((+)-3-гідрокси-N-метилморфінан) або його метаболіт декстрорфан ((+)-3-гідрокси-N-метилморфінан), кетамін, мемантин, піролохінолін хінін, цис-4-(фосфонометил)-2-піперидинкарбонова кислота, будипін, EN-3231 (MorphiDex®, комбінаційна композиція морфію та декстрометорфану), топірамат, нерамексан або перзинфотел, охоплюючи антагоніст NR2B, наприклад, іфенпродил, траксопродил або (-)-(R)-6-{2-[4-(3-флуорофеніл)-4-гідрокси-1-піперидиніл]-1-гідроксиетил-3,4-дигідро-2(1H)-хінолінон};

- альфа-адренергічний засіб, наприклад, доксазон, тамсулозин, клонідин, гуаніфацин, дексметатомідин, модафініл, або 4-аміно-6,7-диметокси-2-(5-метан-сульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил) хіназолін;

- трициклічний антидепресант, наприклад, десипрамін, іміпрамін, амітриптилін або нортриптилін;

- антиконвульсант, наприклад, карбамазепін, ламотригін, топірамат або валпроат;

- антагоніст тахікініну (NK), конкретно, антагоніст NK-3, NK-2 або NK-1, наприклад, (α R,9R)-7-[3,5-біс(трифлуорометил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7Н-[1,4]діазоціно[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-діон (ТАК-637), 5-[[2(R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифлуорометил)феніл]етокси-3-(4-флуорофеніл)-4-мрфолініл]-метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепітант, ланепітант, дапітант або 3-[[2-метокси-5-(трифлуорометокси)феніл]-метиламіно]-2-фенілпіперидин (2S,3S);

- антагоніст мускарину, наприклад, оксибутинін, толтеродин, пропіверин, тропсіум хлорид, дорифенацин, соліфенацин, теміверин та іпратропіум;

- селективний інгібітор COX-2, наприклад, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, еторікоксиб, або луміракоксиб;

- кам'яновугільний смоляний анальгетик, зокрема парацетамол;

- нейролептик, як-то дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тіоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон, кветіапін, сертинодол, арипіперазол, сонепіперазол, блонансерин, ілоперидон, пероспірон, раклоприд, зотепін, біфепрунокс, азенапін, луразидон, амісулприд, балаперидон, паліндор, еплівансерин, озанетант, римонабант, меклінертант, Міраксіон® або саризотан;

- агоніст ванілоїдного рецептору (наприклад, резинфератоксин) або антагоніст (наприклад, капсазепін);

- бета-адренергічний засіб, як-то пропаноліл;

- локальний анестетик, як-то мексилетин;

- адренкортикостероїд, як-то дексаметазон;

- агоніст або антагоніст рецептору 5-HT, конкретно агоніст 5-HT_{1B/1D}, як-то елетриптан, суматриптан, наратриптан, золмітриптан або ризатриптан;

- антагоніст рецептору 5-HT_{2A}, як-то R(+)-альфа-(2,3-диметокси-феніл)-1-[2-(4-флуорофенілетил)]-4-піперидинметанол (MDL-100907);

- холінергічний (нікотинівий) анальгетик, як-то іспроніклін (ТС-1734), (E)-N-метил-4-(3-піридиніл)-3-бутен-1-амін (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинілметокси)-2-хлоропіридин (ABT-594) або нікотин;

- Трамадол®;

- інгібітор PDEV, як-то 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазиніл-сульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)-піразино[2',1':6,1]-піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (IC-351 або тадалафіл), 2-[2-етокси-5-(4-етил-піперазин-1-іл-1-сульфоніл)-феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-он (варденафіл), 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-ізопропіл-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксietил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, 4-[(3-хлоро-4-метоксибензил)аміно]-2-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-N-(піримідин-2-ілметил)піримідин-5-карбоксамід, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропіл-6,7-дигідро-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-4-пропоксибензолсульфонамід;

- альфа-2-дельта-ліганд як-то габапентин, прегабалін, 3-метил габапентин, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-аміно-метил-біцикло[3,2,0]гепт-3-іл)-оптова кислота, (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанова кислота, (3S,5R)-3-аміно-5-метил-гептанова кислота, (3S,5R)-3-аміно-5-метил-октанова кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорофеноксид)пролін, (2S,4S)-4-(3-

флуоробензил)-пролін, [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3,2,0]гепт-6-іл]оцтова кислота, 3-(1-амінометил-циклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадіазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-ілметил)-циклогептил]-метиламін, (3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметил-циклопентил)-оцтова кислота, (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-октанова кислота, (3S,5R)-3-аміно-5-метил-октанова кислота, (3R,4R,5R)-3-аміно-4,5-диметил-гептанова кислота та (3R,4R,5R)-3-аміно-4,5-диметил-октанова кислота;

- канабіноїд;
- антагоніст метаботропного глутаматного рецептору підтипу 1 (mGluR1);

- інгібітор перепоглинання серотоніну, як-то сертралін, метаболіт сертраліну деметилсертралін, флуоксетин, норфлуоксетин (десметил-метаболіт флуоксетину), флувоксамін, пароксетин, циталопрам, метаболіт циталопраму десметилциталопрам, есциталопрам, d,l-фенфлурамін, фемоксетин, іфоксетин, ціанодотіепін, літоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламін та тразодон;

- інгібітор перепоглинання норадреналіну (норепінефрин), як-то мапротилін, лоферамін, мінтазепін, оксапротилін, фезоламін, томоксетин, міанзерин, бупропріон, гідроксибупропріон метаболіт бупропріону, номіфензин та вілоксазин (Vivalan®), особливо селективний інгібітор перепоглинання норадреналіну, як-то ребоксетин, зокрема (S,S)-ребоксетин;

- подвійний інгібітор перепоглинання серотонін-норадреналіну, як-то венлафаксин, О-десметилвенлафаксин метаболіт венлафаксину, кломпірамін, десметилкломпірамін метаболіт кломпіраміну, дулоксетин, мілнаципран та іміпрамін;

- інгібітор індукованої оксидом нітрогену синтази (iNOS), як-то S-[2-[(1-іміноетил)аміно]етил]-L-гомоцистеїн, S-[2-[(1-іміноетил)аміно]етил]-4,4-діоксо-L-цистеїн, S-[2-[(1-іміноетил)аміно]етил]-2-метил-L-цистеїн, (2S,5Z)-2-аміно-2-метил-7-[(1-іміноетил)аміно]-5-гептенова кислота, 2-[(1R,3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)-бутил]тіо]-5-хлоро-3-піридинкарбонітрил; 2-[(1R,3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)бутил]тіо]-4-хлоробензонітрил, (2S,4R)-2-аміно-4-[[2-хлоро-5-(трифлуорометил)феніл]тіо]-5-тіазолбутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)бутил]тіо]-6-(трифлуорометил)-3-піридинкарбонітрил, 2-[[[(1R,3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)бутил]тіо]-5-хлоробензонітрил, N-[4-[2-(3-хлоробензиламіно)етил]феніл]тіо]фен-2-карбоксамідін, або гуанідиноетилдисульфід;

- інгібітор ацетилхолінестерази, як-то донепезил;

- антагоніст простагландину E₂ підтипу 4 (EP4), як-то N-[[{2-[4-(2-етил-4,6-диметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл)феніл]етил]аміно)-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід або 4-[(1S)-1-([5-хлоро-

2-(3-флуорофенокси)піридин-3-іл]карбоніл]аміно)етил]бензойна кислота;

- антагоніст лейкотриєну B₄; як-то 1-(3-біфеніл-4-ілметил-4-гідрокси-хроман-7-іл)-циклокарбонова кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиетил)-3-[6-(4-метоксифеніл)-5E-гексеніл]оксифенокси]-валеріанова кислота (ONO-4057) або DPC-11870,

- інгібітор 5-ліпоксигенази, як-то зилеутон, 6-[[3-флуоро-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-піран-4-іл]]фенокси-метил]-1-метил-2-хінолін (ZD-2138), або 2,3,5-триметил-6-(3-піридилметил),1,4-бензохінон (CV-6504);

- блокатор натрієвого каналу, як-то лідокаїн;

- антагоніст 5-HT₃, як-то ондансетрон; та її фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Такі комбінації мають важливі переваги в лікуванні, охоплюючи синергічну активність.

Оскільки бажано застосовувати комбінацію активних сполук, наприклад, з метою лікування конкретної хвороби або стану, у межах заявленого винаходу охоплено дві або більше фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку згідно з винаходом, які можна легко компонувати у формі комплекту, придатного для співзастосування композицій.

Таким чином, комплект винаходу містить дві або більше окремих фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку формули (I) згідно з винаходом, та призначається для роздільного збереження названих композицій, як-то контейнер, розділений балон, або розділений пакет із фольги. Прикладом такого комплекту є звичайна прозора упаковка, застосована для упакування таблеток, капсул та подібного.

Комплект винаходу конкретно є придатним для застосування відмінних форм дозування, наприклад, перорального та парентерального, для застосування окремих композицій для різних інтервалів дозування, або титрування окремих композицій одної проти іншої. Для сприяння відповідності комплект типово містить інструкції для застосування та може оснащуватися так званою пам'яткою.

Усі похідні піридину формули (I) можна отримувати процедурами, описаними в загальних способах, наведених нижче, або звичайними їх модифікаціями. Заявлений винахід також охоплює будь-який один або більше із цих способів отримання похідних піридину формули (I), крім того, отримання будь-яких нових застосованих тут інтермедіатів.

У наступних загальних способах Ag та R¹ є такими, як раніше визначено для похідного піридину формули (I), якщо не встановлено інакше. Пропорції розчинників надано як співвідношення за об'ємом.

Згідно з першим способом сполуки формули (I) можна отримувати зі сполуки формули (IV), як показано на схемі 1.

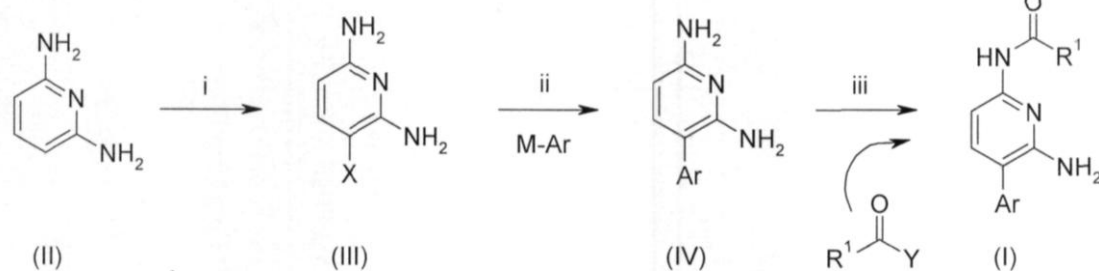


Схема 1

М - необов'язково заміщена/зв'язана, придатна до реакцій перехресного сполучення, група металу або бору, як-то триалкілстанан, дигідроксиборан, діалкоксиборан або цинк галогенід.

Х - придатна група для реакцій перехресного сполучення, типово - Br або I

Y - придатна відщеплювана група, типово - Cl
Сполука (II) є в продажу.

Сполуки формули (III) можна отримувати реакцією електрофільного галогенування згідно з етапом реакції (i). Типових умов потребує реакція 2,6-діамінопіридину з галогеном, необов'язково в присутності органічної або неорганічної основи, або згідно з літературою J. Org. Chem. 2006, 71, 2922-2925 та J. C. S. Chem. Comm 1980, 1139-1140. Переважні умови охоплюють йод та калій карбонат у 2-метил-тетрагідрофурані, або йод та триетиламін в етанолі/промисловому метилованому спирті (3-5% метанол в етанолі).

Сполуки формули (IV) можна отримувати зі сполуки формули (III) процесом на етапі(ii), реакцією перехресного сполучення, з ArM, у присутності придатного каталізатору, (наприклад, паладію або нікелю) та основи. Типово застосовують умови 'Сузукі', що охоплюють 1,2-3 еквіваленти борної кислоти, основи та 0,01-0,25 еквіваленти каталізатору паладію з лігандами, базованими на фосфіні, в органічному розчиннику при температурах

50°C-100°C. Переважні умови охоплюють 2 еквіваленти борної кислоти, 1 еквівалент Cs₂CO₃ та 0,1 еквіваленти Pd(PPh₃)₄ в 2:1 1,4-діоксані/воді при 80°C, або 1,1 еквіваленти борної кислоти, 1 еквівалент натрій або калій карбонату, 0,015 еквіваленти трис(дифеніл)ацетондипаладій (0), та 0,045 еквіваленти три-третбутилфосфін в етанолі/воді при 80°C.

Сполуки формули (I) можна отримувати зі сполуки формули (IV) згідно із процесом амідного сполучення етапу (iii), застосовуючи хлорангідрид кислоти або карбонову кислоту, активовану придатним засобом, необов'язково в присутності каталізатору, в придатному розчиннику. Типові умови охоплюють хлорангідрид кислоти та амін формули (IV) з надлишком придатної органічної основи, як-то триетиламін, 2,6-лутидин або піридин, в придатному розчиннику, при температурі від кімнатної температури до 80°C. Переважні умови охоплюють 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти в піридині при 60°C, або 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти та 1,3 екв. 2,6-лутидину в ацетонітрилі при кімнатній температурі.

Згідно із другим способом сполуки формули (I) можна отримувати зі сполуки формули (V), як показано на схемі 2.

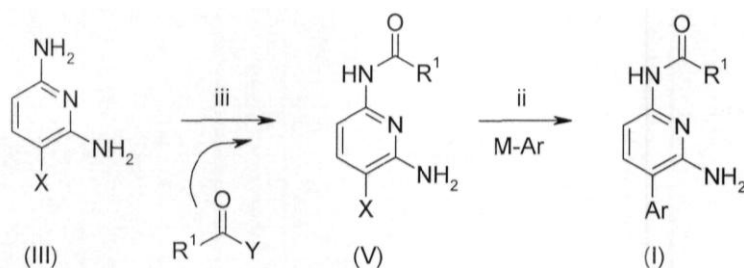


Схема 2

де М, Х та Y є як визначено для схеми 1.

Сполуки формули (V) можна отримувати зі сполуки формули (III) реакцією амідного сполучення згідно із процесом етапу (iii) як описано вище для схеми 1.

Сполуки формули (I) можна отримувати зі сполуки формули (V) реакцією перехресного спо-

лучення згідно із процесом етапу (ii) як описано вище для схеми 1.

Згідно із третім способом сполуки формули (IV) можна отримувати зі сполуки формули (VI), як показано на схемі 3.

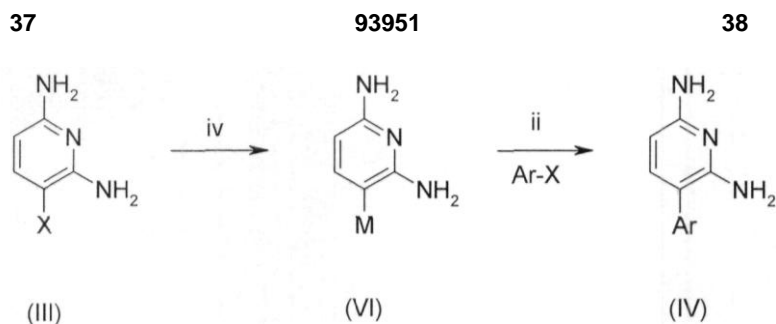


Схема 3

де М та Х є як визначено для схеми 1.

Сполуки формули (VI) можна отримувати зі сполуки формули (III) за процесом на етапі (iv) реакцією металування або борування необов'язково в присутності каталізатору в придатному розчиннику. Типові умови охоплюють біс(пінаcolato)дибор у присутності калій ацетату та Pd(dppf)Cl₂ в диметилформаміді при 80°C.

Сполуки формули (IV) можна отримувати зі сполуки формули (VI) реакцією перехресного сполучення згідно із процесом етапу (ii) як описано вище для схеми 1.

Згідно із четвертим способом, сполуки формули (I) можна отримувати зі сполуки формули (VII), як показано на схемі 4.

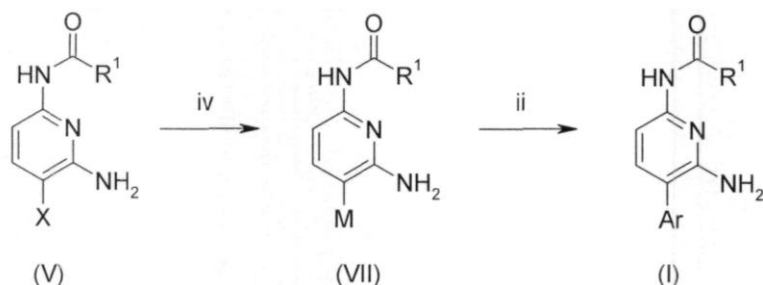


Схема 4

де М та Х є як визначено для схеми 1.

Сполуки формули (VII) можна отримувати зі сполуки формули (V) реакцією металування або борування згідно із процесом етапу (iv) як описано вище для схеми 3.

Сполуки формули (I) можна отримувати зі сполуки формули (VII) реакцією перехресного

сполучення згідно із процесом етапу (ii) як описано вище для схеми 1.

Згідно з п'ятим способом сполуки формули (III) можна отримувати зі сполуки формули (X), як показано на схемі 5.

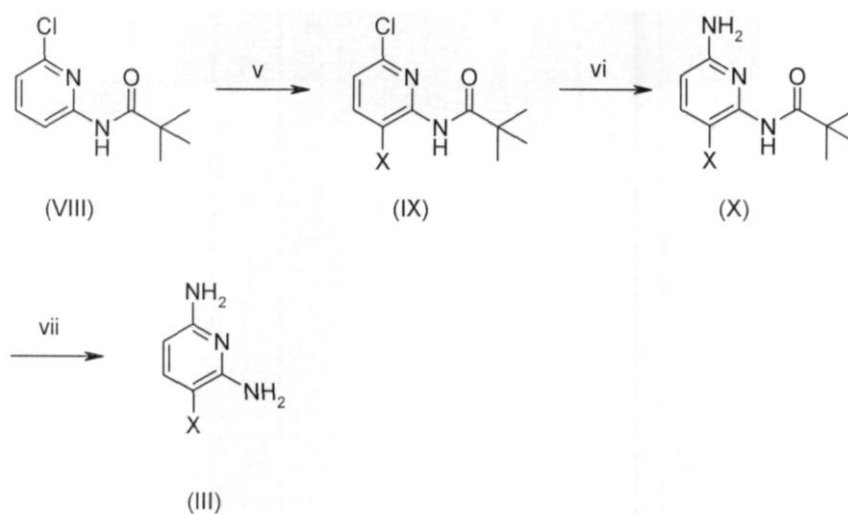


Схема 5

де X є як визначено для схеми 1.

Сполуки формули (VIII) є в продажу або відомі в літературі (J. Org. Chem. 2005, 70, 1711-1779).

Сполуки формули (IX) можна отримувати зі сполуки формули (VIII) спрямованим орто-металуванням, а потім - електрофільним галогенуванням згідно із процесом етапу (v). Типові умови охоплюють надлишок трет-BuLi в ТГФ при -78°C, а потім - додавання диброметану з нагріванням до кімнатної температури.

Сполуки формули (X) можна отримувати зі сполуки формули (IX) заміщенням галогену аміаком або придатною захисною формою аміаку згідно із процесом етапу (vi). Типові умови охоплюють 4 еквіваленти RNH₂ (R=придатна захисна група) 2 еквіваленти діізопропілетиламіну в ізопропанолі, нагрівання при 160°C протягом 4 годин. При застосуванні захисної форми аміаку було б потрібним придатне зняття захисту.

Сполуку формули (III) можна отримувати зі сполуки формули (X) згідно із процесом етапу (vii) реакцією зняття захисту в лужних або кислих умовах. Типові основні умови створено застосуванням основи лужного металу, як-то KOH в 1,4-діоксані при 100°C.

Згідно із шостим способом сполуки формули (III) можна отримувати зі сполуки формули (XI), як показано на схемі 6.



Схема 6

де X є як визначено для схеми 1.

Сполуки формули (XI) відомі в літературі (J. Org. Chem. 1996, 61, 4623-4633).

Сполуки формули (III) можна отримувати зі сполуки формули (XI) згідно із процесом етапу (viii), реакцією гідролізу в лужних або кислих умовах, а потім - перегрупування Куртіуса або заміщення метил-естеру аміаком, а потім - перегрупування Гофмана. Типові умови охоплюють LiOH·H₂O в метанолі/воді при 75°C, а потім - генерування ацилазиду, застосовуючи дифенілфосфорилазид. Переважні умови охоплюють 1,1 еквіваленти дифенілфосфорилазиду, 1,1 еквіваленти триетиламіну з 1,1 еквівалентами трет-бутанолу в толуолі при 90°C, а потім - зняття захисту в кислих умовах, застосовуючи HCl в 1,4-діоксані.

Стосовно вищенаведених загальних способів спеціалісту зрозуміло, якщо є присутніми захисні групи, взагалі, вони повинні бути здатними до заміщення іншими захисними групами подібної природи, наприклад, якщо амін захищено трет-бутоксикарбонілом, його легко замінити будь-

якою придатною захисною групою аміну. Придатні захисні групи описано в "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene та P. Wuts (3rd edition, 1999, John Wiley та Sons).

Заявлений винахід також стосується нових сполук інтермедиату, як визначено вище, усіх їх солей, сольватів та комплексів та всіх сольватів та комплексів їх солей як визначено вище для похідних піридину формули (I). Винахід охоплює всі поліморфи вищезгаданих різновидів та форм кристалу.

Для отримання похідних піридину формули (I) згідно з винаходом спеціалісту в рівні техніки зрозуміло як вибрати найкращу послідовність етапів синтезів інтермедіатів, та вибрати форму сполук інтермедиату, котра постачає найкращу комбінацію властивостей для цієї мети. Такі властивості охоплюють точку плавлення, розчинність, експлуатаційні можливості та вихід форми інтермедиату, та легкість очищення продукту при виділенні. Спеціаліст може застосовувати описані вище етапи синтезу в будь-якій придатній послідовності для того, щоб отримати сполуки формули (I).

Винахід ілюстровано наступними характерними прикладами.

Спектр ¹H ядерного магнітного резонансу (ЯМР) в усіх випадках відповідає передбаченим структурам. Характеристичні хімічні зсуви (δ) надано в долях-на-мільйон униз по полю від тетраметилсилану, застосовуючи звичайні скорочення для позначення головних піків: наприклад, s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; t, мультиплет; br, широка. Мас-спектр (МС) реєстрували, застосовуючи іонізацію електророзпилюванням (ESI) або хімічну іонізацію атмосферного тиску (XIAT). Для звичайних розчинників застосовано наступні скорочення та хімічні формули: CDCl₃, дейтерохлороформ; D₆-DMCO, дейтеродиметилсульфоксид; CD₃OD, дейтерометанол; ТГФ, тетрагідрофуран. РХМС означає рідинну хроматографію мас-спектрометрію (R_t=час утримання). Співвідношення розчинників надано як співвідношення за об'ємом.

Деякі сполуки прикладів та отримань очищали, застосовуючи автоматизовану препаративну вискоєфективну рідину хроматографію (ВЕРХ). Умови реверсно-фазової ВЕРХ були на системах FractionLynx. Зразки розчиняли в 1 мл ДМСО. Залежно від природи сполук та результатів попереднього аналізу очищення робили в кислих умовах або лужних умовах при температурі навколишнього середовища. Роботи в кислому середовищі проводили на колонці Sunfire Prep C18 OBD (19x50 мм, 5 мкм), роботи в основному середовищі проводили на Xterra Prep MC C18 (19x50 мм, 5 мкм), обидві від Waters. Застосовували швидкість потоку 18 мл/хвил. з мобільною фазою А: вода+0,1% модифікатор (об'єм.%) та В: ацетонітрил+0,1% модифікатор (об'єм.%). Для робіт у кислому середовищі модифікатором була мурашина кислота, для роботи в основному середовищі модифікатором був діетиламін. Подвійний насос PX Waters 2525 постачав мобільну

фазу з композицією 5%B протягом 1 хвил., а потім - пробіг 5% - 98%B за 6 хвил., а потім утримували 2 хвил. при 98%B.

Реєстрацію робили, застосовуючи апарат з подвійним двоканальним детектором оптичної густини Waters 2487 при 225 нм, супроводжувану послідовно детектором Polymer Labs PL-ELS 2100 та паралельно мас-спектрометром Waters ZQ 2000 4 way MUX. PL 2100 ELSD застосовували при 30°C з 1,6 л/хвил. постачанням нітрогену. Waters ZQ MC налагоджували з наступними параметрами:

ES+ Конусна електрична напруга: 30 В Капілярна: 3,20 кВ

ES- Конусна електрична напруга: -30 В Капілярна: -3,00 кВ

Газ десольватації: 600 л/год.

Температура джерела: 120°C.

Діапазон сканування 150-900 Да

Склад фракції піддавали MC та ELSD.

Контроль якості аналізу робили, застосовуючи спосіб PXMC ортогональний препаративному способу. Роботи в кислому середовищі проводили на Sunfire C18 (4,6x50 мм, 5 мкм), роботи в основному середовищі проводили на Xterra C18 (4,6x50 мм, 5 мкм), обидва від Waters. Застосовували швидкість потоку 1,5 мол/хвил. з мобільною фазою А: вода+0,1% модифікатор (об'єм.%) та В: ацетонітрил+0,1% модифікатор (об'єм.%). Для робіт у кислому середовищі модифікатором була мурашина кислота, для роботи в основному середовищі модифікатором був діетиламін. Подвійний насос PX Waters 1525 працював з градієнтним елююванням 5%-95%B за 3 хвил., а потім - 1 хвил. утримання при 95%B. Реєстрували, застосовуючи детектор Waters MUX UV 2488 при 225 нм, супроводжуваний послідовно детектором Polymer Labs PL-ELS 2100 та паралельно мас-спектрометром Waters ZQ 2000 4 way MUX. PL 2100 ELSD застосовували при 30°C з 1,6 л/хвил. постачанням нітрогену. Waters ZQ MC налагоджували з наступними параметрами:

ES+ Конусна електрична напруга: 25 В Капілярна: 3,30 кВ

ES- Конусна електрична напруга: -30 В Капілярна: -2,50 кВ

Газ десольватації: 800 л/год.

Температура джерела: 150°C.

Діапазон сканування 160-900 Да

Якщо не вказано інакше, умови PX-MC були відповідними градієнту PXMC 6 хвил:

Градієнт PX-MC 6 хвил. та інструментальні умови кислого режиму:

А: 0,1% мурашина кислота у воді

В: 0,1% мурашина кислота в ацетонітрилі

Колонка: C18 phase Phenomenex Gemini 50x4,6 мм із розміром частинок 5 мікронів

Градієнт: 95-5% А за 3 хвил., 1 хвил. утримання, 1 мол/хвил.

УФ: 210 нм - 450 нм DAD

Температура: 50°C

Градієнт PX-MC 2 хвил. та інструментальні умови кислого режиму:

А: 0,1% мурашина кислота у воді

В: 0,1% мурашина кислота в ацетонітрилі

Колонка: C18 phase Fortis Pace 20x2,1 мм із розмір частинок 3 мікрони

Градієнт: 70-2% А за 1,8 хвил., 0,2 хвил. утримання, 1,8 мол/хвил.

УФ: 210нм-450нм DAD

Температура: 75°C

Градієнт способу PX-MC C18 30 хвил. та інструментальні умови

А: 0,1% мурашина кислота в H₂O

В: 0,1% мурашина кислота в MeCN

Колонка: Phenomenex C18 phase Gemini 150x4,6 мм із розміром частинок 5 мікронів

Градієнт: 98-2% А за 18 хвил., 2 хвил. утримання, 1 мол/хвил.

УФ: 210нм-450нм DAD

Температура: 50°C

Градієнт способу PX-MC Phenyl Hexyl 30 хвил. та інструментальні умови

А: 10 mM амоній ацетат в H₂O

В: 10 mM амоній ацетат в MeOH

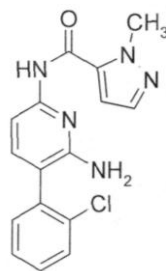
Колонка: Phenomenex Phenyl Hexyl 150x4,6 мм із розміром частинок 5 мікронів

Градієнт. 98-2% А за 18 хвил, 2 хвил. утримання, 1 мол/хвил.

УФ: 210 нм-450нм DAD Температура: 50°C

Приклад 1

N-[6-Аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід



СПОСІБ А

Оксалілхлорид (0,453 г, 3,57 ммоль) додавали до кашки 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (0,150 г, 1,19 ммоль) у дихлорметані (7 мл). Додавали одну краплю диметилформаміду, та реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та азеотропували з дихлорметаном. Осад розчиняли в CH₃CN для отримання 1М розчину. До охолодженого розчину 3-(2-хлорофеніл)-піридин-2,6-діаміну (Отримання 5, 0,055 г, 0,250 ммоль) додавали 0,260 мл 1М розчину хлорангідриду кислоти (0,260 ммоль) в CH₃CN та лутидин (0,035 мл, 0,300 ммоль) в CH₃CN (2 мл). Реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Далі до реакції додавали 0,130 мл хлорангідриду кислоти в CH₃CN (0,130 ммоль) та 0,017 мл лутидину (0,15 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі далі протягом 18 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад переносили в 60 мл етилацетату та промивали 20 мл насиченого водного розчину NaHCO₃ перед сушкою над Na₂SO₄ та концентруванням у вакуумі, що дало золотисту

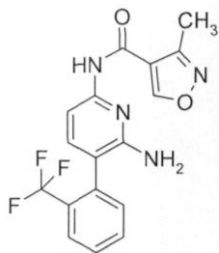
олію. Осад розчиняли в 1 мл диметилсульфоксиду та очищали, застосовуючи препаративну ВЕРХ.

PXMC Rt=3,03 хвил. МС m/z 328 [MH]⁺

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 4,08 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,31-7,44 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (m, 1H)

Приклад 2

N-{6-Аміно-5-[2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід



СПОСІБ В

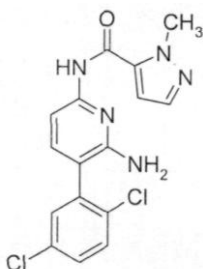
N-(6-Аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15, 0,040 г, 0,12 ммоль) комбінували з 2-(трифлуорометил)фенілборною кислотою (0,044 г, 0,232 ммоль) та цезій карбонатом (0,038 г, 0,116 ммоль) та суспендували в суміші 1,4-діоксану (2 мл) та води (1 мл). Реакцію нагрівали до 80°C в малій, герметизованій реакційній посудині (Reacti-vial™), потім додавали паладій тетракіс(трифенілфосфін) (0,010 г, 0,0087 ммоль). Реакцію нагрівали протягом 4 годин перед охолодженням до кімнатної температури та концентруванням у вакуумі. Осад розподіляли між дихлорметаном та насиченим водним розчином Na₂CO₃ перед фільтруванням через картридж для розділення фаз та концентрування у вакуумі. Осад очищали препаративною ВЕРХ, що дало заголовну сполуку

PXMC Rt=3,54 хвил.

МС m/z 363 [MH]⁺

Приклад 3

N-[6-Аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід



СПОСІБ С

Оксалілхлорид (4,53 г, 35,7 ммоль) додавали до кашки 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (3,00 г, 23,8 ммоль) у дихлорметані (150 мл). Додавали п'ять крапель диметилформаміду, та

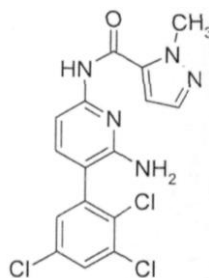
реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакцію концентрували у вакуумі до половини об'єму дихлорметану. Розчин 0,825 мл хлорангідриду кислоти в дихлорметані додавали до охолодженого розчину 3-(2,5-дихлоро)-піридин-2,6-діаміну (Отримання 7, 0,376 г, 1,485 ммоль) у безводному піридині (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакцію концентрували у вакуумі потім розподіляли між NaHCO₃ (20 мл) та дихлорметаном (20 мл). Дихлорметан промивали насиченим розчином розсолу (20 мл) перед сушкою над Na₂SO₄ та концентруванням у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 50:50 етилацетатом:гептаном, що дало заголовну сполуку (0,146 г, 27% вихід).

PXMC Rt=3,37 хвил. МС m/z 362 [MH]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃): 4,26 (s, 3H), 4,32 (br s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,31-7,51 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 8,13 (brs, 1H)

Приклад 4

N-[6-Аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід



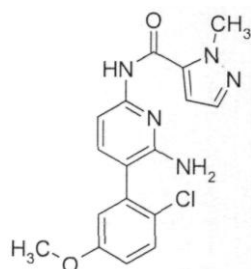
СПОСІБ D

Оксалілхлорид (0,088 г, 0,693 ммоль) додавали до кашки 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (0,066 г, 0,523 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Додавали одну краплю диметилформаміду, та реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та азеотропували з дихлорметаном. Осад розчиняли в ТГФ (2 мл), та до цього додавали діізопропілетиламін (0,0956 г, 0,693 ммоль) та 4-піролідінопіридин (0,005 г, 0,035 ммоль). Розчин охолоджували в бані з льодом/ацетоном та додавали помірними порціями за 1 хвил. 3-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 6, 0,100 г, 0,347 ммоль). Реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Реакцію розбавляли дихлорметаном та промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (10 мл), а потім - насиченим водним розчином NaHCO₃ (10 мл), та потім - водою (10 мл) перед сушкою над MgSO₄ та концентруванням у вакуумі, що дало коричневу смолу. Осад очищали обробкою пентаном, що дало заголовну сполуку як жовту олію.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 4,09 (s, 3H), 5,60 (br s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,30 (br s, 1H)

Приклад 5

N-[6-Аміно-5-(2-хлоро-5-метоксибеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід



До розчину 1-метил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти (5,28 г, 41,9 ммоль) у дихлорметані (55 мл) додавали оксалілхлорид (9,14 мл, 104,8 ммоль), а потім - 3 краплі диметилформаміду. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад розчиняли в ацетонітрилі (42 мл) та краплями додавали до охолодженого розчину 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діаміну (отримання 1, 9,5 г, 38 ммоль) та лутидину (6,6 мл, 57,1 ммоль) в ацетонітрилі (650 мл). Реакції дозволяли нагріватися до кімнатної температури та перемішували під азотом протягом 2 годин. Реакцію гасили додаванням води (300 мл) та концентрували до малого об'єму у вакуумі. Вод-

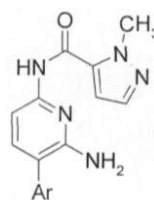
ний осад промивали дихлорметаном (2х300 мл), сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи етилацетатом:гептаном 1:4, що дало тверду речовину. Це перекристалізовували зі толуолу (100 мл), що дало 6,7 г заголовного продукту.

PXMC Rt=1,88 хвил.

MC m/z 358 [MH]⁺

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 3,75 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,3 (br s, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 10,3 (brs, 1H).

У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способам А, В та D, як описано для прикладів 1, 2 та 4 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
6 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,23 хвил. MC m/z 346 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3) та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,24 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Перемішували протягом 4 годин.

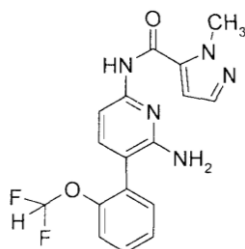
7	2,3-дихлоро-5-метоксифеніл	РХМС Rt = 3,39 хвил. МС m/z 391 [МН] ⁺ ¹ Н ЯМР (d ₆ -ДМСО): 3,79 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,47 (br s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 10,32 (s, 1H)	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 8), 1,6 еквіваленти лутидину та 1,3 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 75:25 етилацетатом:гептаном. Осад потім очищали препаративною ВЕРХ.
8	2,5-дихлоро-3-метоксифеніл	¹ Н ЯМР (d ₆ -ДМСО): 3,91 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,43 (br s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)	застосовуючи 3-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 4), 1,3 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти. Перемішували протягом 72 годин. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 15:85 – 50:50 етилацетатом:гептаном.
9	2,3-дихлорофеніл	МС m/z 362 [МН] ⁺ ¹ Н ЯМР (d ₆ -ДМСО): 4,1 (s, 3H), 5,4 (br s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,65 (d, d, 1H), 10,3 (br s, 1H)	Спосіб D, застосовуючи 3-(2,3-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 14). Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 50:50 етилацетатом:гептаном.

10	2-хлоро-4-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,13 хвил. МС m/z 346 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16), 2-хлоро-4-флуорофенілборну кислоту та 0,074 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну).
			Перемішували протягом 5 годин.
11	2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,59 хвил. МС m/z 378 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16), 2-(трифлуорометокси)фенілборну кислоту та 0,074 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
12	5-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл	PXMC Rt = 3,36 хвил. МС m/z 380 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16), 5-флуоро-2-(трифлуорометил)фенілборну кислоту та 0,074 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
13	2-хлоро-3-флуорофеніл	¹ H ЯМР (d ₆ -ДМСО): 4,06 (s, 3H), 5,46 (br s, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 10,31 (br s, 1H)	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16), 2-хлоро-3-флуорофенілборну кислоту та 0,074 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин. Очищали обробкою

			дихлорметаном.
14 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	2-(трифлуорометил)феніл	PXMC Rt = 3,29 хвил. MC m/z 362 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16), 2-(трифлуорометил)фенілборну кислоту та 0,074 еквіваленту паладій тетракс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
15 N-[6-аміно-5-(2,4-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	2,4-дихлорофеніл	¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,26 (s, 3H), 4,6 (br s, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,1 (br s, 1H) PXMC Rt = 3,03 хвил. MC m/z 362 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,4-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 10), 1,5 еквіваленти лутидину та 1,3 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 95:5 дихлорметаном:метанолом. Осад потім очищали препаративною ВЕРХ.
16 N-{6-аміно-5-[5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,60 хвил. MC m/z 412 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 12), 1,7 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти.

17 N-(6-аміно-5-[2-флуоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	2-флуоро-5-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,45 хвил. MC m/z 396 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-флуоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 13), 1,8 еквіваленти лутидину та 1,4 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти.
18 N-(6-аміно-5-[2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,52 хвил. MC m/z 412 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 11), 3,0 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти.

Приклад 19
N-(6-аміно-5-[2-(дифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід



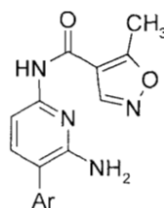
СПОСІБ Е

До суспензії N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16, 0,075 г, 0,22 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) та вод (1 мл) додавали цезій карбонат (0,071 г, 0,218 ммоль), 2-[2-(дифлуорометокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Отримання 30, 0,117 г, 0,436 ммоль) та паладій тетракіс(трифенілфосфін) (0,0252 г, 0,0218 ммоль). Реакційну посудину очищали азотом, потім гер-

метизували та нагрівали в мікрохвильовому Biotage протягом 5 хвил. при 120°C Реакцію потім розбавляли етилацетатом (50 мл) та промивали розбавленим водним розчином NaHCO₃ перед сушкою над Na₂SO₄ та концентруванням у вакуумі. Осад очищали препаративною ВЕРХ, що дало заголовну сполуку. PXMC Rt=2,99 хвил.

MC m/z 360 [MH]⁺

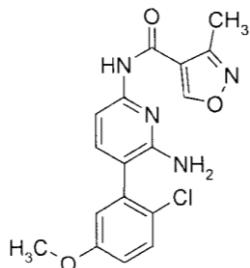
У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способам А, С та D, як описано для прикладів 1, 3 та 4 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
20 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-5-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,26 хвил. MC m/z 329 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та хлорангідрид кислоти, отриманий з 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти.
21 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-5-метилізоксазол-4-карбоксамід	2,5-дихлорофеніл	PXMC Rt = 2,80 хвил. MC m/z 363 [MH] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7) та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти. Реакцію нагрівали в малій герметизованій реакційній посудині (Reacti-vial TM) при 60°C. Очищали препаративною ВЕРХ.
22 N-[6-аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-5-метилізоксазол-4-карбоксамід	2,3,5-трихлорофеніл	¹ H ЯМР (d ₆ -DMCO): 2,69 (s, 3H), 5,57 (br s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,31 (br s, 1H)	Спосіб D, застосовуючи хлорангідрид кислоти, отриманий із 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти. Очищали перекристалізацією з етилацетату.
23 N-[6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-5-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,28 хвил. MC m/z 379 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2), 1,32 еквіваленти лутидину та 1,10 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти.

Приклад 24
N-[6-Аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід



До суспензії 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти (2,73 г, 21,48 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали оксалілхлорид (2,62 мл, 30,1 ммоль), а потім - 2 краплі диметилформаміду. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад азеотропували з дихлорметаном, розчиняли в ацетонітрилі (15 мл) та додавали краплями до охолодженого розчину 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діаміну (отримання 1, 5,2 г, 20,82 ммоль) та лутидину (3,15 мл, 27,1 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл). Реакції дозволяли нагріватися до кімнатної температури та перемішували під азотом протягом 30 хвил. Реакцію гасили додаванням води (100 мл), екстрагу-

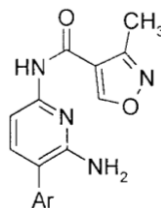
екстрагували в етилацетат (200 мл), сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи етилацетатом:гептаном 1:2, що дало білу жовту тверду речовину. Це обробляли т-бутилметилетером, фільтрували, та перекристалізовували з етилацетату, що дало заголовний продукт як білу тверду речовину.

PXMC Rt=2,92 хвил.

MC m/z 359 [MH]⁺

¹H ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,4 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,3 (br s, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4-7,45 (m, 2H), 9,55 (s, 1H), 10,4 (br s, 1H).

У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способам А, В та D як описано для прикладів 1, 2 та 4 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No.	Ar	Дані	Інформація про отримання
Назва			
25	2,5-	PXMC Rt = 3,37	Спосіб А, застосовуючи 3-
N-[6-аміно-5-(2,5-	дихлорофеніл	хвил.	(2,5-дихлорофеніл)піридин-
дин-2-іл]-3-		MC m/z 363	2,6-діамін (Отримання 7), 2
метилізоксазол-4-		[MH] ⁺	еквіваленти лутидину та 1,5
карбоксамід			еквіваленти хлорангідриду
			кислоти, отриманого з 3-
			метилізоксазол-4-

			карбонової кислоти.
26 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 2,59 хвил. MC m/z 329 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 2,60 (s, 3H), 4,28 (br s, 2H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,84 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H)	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та хлорангідрид кислоти, отриманий з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти. Перемішували протягом 72 годин. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 70:30 етилацетатом:гептаном.
27 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2,5-дихлоро-3-метоксифеніл	PXMC Rt = 2,91 хвил. MC m/z 393 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO): 2,47 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,40 (s, 1H)	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 4), 1,3 еквіваленти лутидину та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти, отриманого з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти. Перемішували протягом 72 годин. Осад очищали обробкою дихлорметаном.
28 N-[6-аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2,3,5-трихлорофеніл	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO): 2,42 (s, 3H), 5,55 (br s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H)	Спосіб D, застосовуючи хлорангідрид кислоти, отриманий з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти. Очищали препаративною ВЕРХ.
29 N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)	2,3-дихлоро-5-метоксифеніл	PXMC Rt = 3,50 хвил.	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,3-дихлоро-5-

дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід		МС m/z 393 [MH] ⁺	метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 8), 1,6 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти.
30 N-[6-аміно-5-(7-хлоро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	7-хлоро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл	PXMC Rt = 3,52 хвил. МС m/z 387 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), (7-хлоро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл) борну кислоту (Отримання 29) та 0,074 еквіваленту паладій тетракс(трифенілфосфіну).
31 N-[6-аміно-5-(3,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	3,5-дихлорофеніл	МС m/z 363 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -DMCO): 2,4 (s, 3H), 5,6 (br s, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,4 (s, 1H)	Спосіб D, застосовуючи 3-(3,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 9) та 2 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 50:50 етилацетатом:гептаном
32 N-[6-аміно-5-[5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,70 хвил. МС m/z 413 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[5-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 12), 1,7 еквіваленти лутидину та хлорангідрид кислоти, отриманий з 3-метилізоксазол-4-

33 N-[6-аміно-5-(2-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,09 хвил. MC m/z 313 [MH] ⁺	карбонової кислоти. Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 2- флуорофенілборну кислоту та 0,1 еквіваленту паладій тетракис(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 6 годин. Реакцію проводили в круглодонній колбі.
34 N-[6-аміно-5-(2,5-дифлуорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2,5-дифлуорофеніл	PXMC Rt = 3,29 хвил. MC m/z 331 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 2,5-дифлуорофенілборну кислоту та 0,1 еквіваленту паладій тетракис(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 6 годин. Реакцію проводили в круглодонній колбі.
35 N-[6-аміно-5-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл	PXMC Rt = 2,84 хвил. MC m/z 353 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл борну кислоту та 0,1 еквіваленту паладій тетракис(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 6 годин. Реакцію проводили в круглодонній колбі.

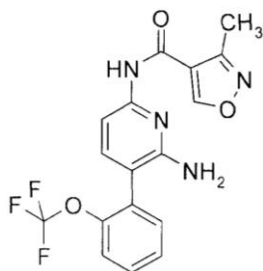
36	N-{6-аміно-5-[2-флуоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-флуоро-5-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,61 хвил. МС m/z 397 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-флуоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 13), 1,8 еквіваленти лутидину та 1,4 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти.
37	N-{6-аміно-5-[2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,70 хвил. МС m/z 413 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 11), 3,0 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти.
38	N-{6-аміно-5-[2-(дифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-(дифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,11 хвил. МС m/z 359 [M] ⁻	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 2-[2-(дифлуорометокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Отримання 30) та 0,1 еквіваленту паладій тетракс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 1 години при 60°C. Реакцію проводили в круглодонній колбі.
39		5-флуоро-2-	PXMC Rt = 3,54	Спосіб В, застосовуючи N-(6-

N-[6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	(трифлуорометил)феніл	хвил. МС m/z 381 [MH] ⁺	аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 5-флуоро-2-(трифлуорометил)фенілборну кислоту та 0,1 еквіваленту паладій тетракис(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 3 годин. Реакцію проводили в круглодонній колбі.
40 N-[6-аміно-5-(4-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	4-флуорофеніл	PXMC Rt = 2,88 хвил. МС m/z 313 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 4-флуорофенілборну кислоту та 0,1 еквіваленту паладій тетракис(трифенілфосфіну). Перемішували при 60°C протягом 2 годин.
41 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,30 хвил. МС m/z 347 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 2-хлоро-5-флуорофенілборну кислоту та 0,1 еквіваленту паладій тетракис(трифенілфосфіну). Перемішували при 60°C протягом 2 годин.
42 N-[6-аміно-5-[2-(дифлуорометил)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-	2-(дифлуорометил)феніл	PXMC Rt = 2,80 хвил. МС m/z 345 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 2,61 (s, 3H), 4,25	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15), 3-еквіваленти 2-[2-

карбоксамід		(br s, 2H), 6,50 (br t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H)	(дифлуорометил)феніл]- 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2- діоксаборолану (Отримання 31) та 0,08 еквіваленту паладій тетракис(трифенілфосфіну). Перемішували при 80°C протягом 3 годин. Очищали хроматографією на колонці, елюючи 70:30 етилацетатом:гептаном.
-------------	--	---	--

Приклад 43

N-{6-Аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід



а) Оксалілхлорид (1,46 г, 11,5 ммоль) додавали до кашки 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти (0,50 г, 3,93 ммоль) у дихлорметані (30 мл). Додавали дві краплі диметилформаміду, та реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та азеотропували з дихлорметаном. Осад розчиняли в CH_3CN для отримання 1М розчину. До охолодженого розчину 3-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діаміну (Отримання 2, 0,50 г, 1,86 ммоль) та лутидину (0,33 мл, 2,97 ммоль) в CH_3CN (30 мл) додавали 2,5 мл 1М розчину хлорангідриду кислоти (2,50 ммоль) в CH_3CN . Реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 19 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад перенесли в етилацетат та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 перед концентруванням у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 15:85-50:50 етилацетатом:гептаном, що дало заголовну сполуку (0,565 г, 80% вихід).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,42 (s, 3H), 5,34 (brs, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,39-7,54 (m, 5H), 9,55 (s, 1H), 10,40 (brs, 1H)

PXMC Rt=3,10 хвил.

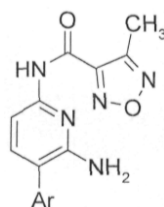
MC m/z 379 [MH] $^+$

b)

N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід також можна отримувати згідно з наступним способом:

До суспензії 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти (2,58 г, 20 ммоль) в ізопропілацетаті (26 мл) додавали тіонілхлорид (2,4 г, 1,47 мл, 20 ммоль) та реакцію нагрівали до 70°C протягом 5 годин перед охолодженням до кімнатної температури. 11/12^{тисячн.} цього розчину додавали краплями до розчину 3-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діаміну (Отримання 2, 4,56 г, 16,9 ммоль) та 2,6-лутидину (3,98 г, 4,3 мл, 37,2 ммоль) в ізопропілацетаті (23 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил., протягом цього часу утворювалася кашка, спричинена кристалізацією лутидин гідрохлориду. Додавали 20% об'єми.% лимонну кислоту (46 мл), двофазову суміш перемішували протягом 10 хвил. перед розділенням. Органічну фазу промивали насиченим розчином натрій гідрокарбонату (46 мл), водою (46 мл), та потім зменшували об'єм до 16 мл. Потім додавали толуол (2x46 мл), та об'єм знов зменшували до 20 мл. Отриману білу тверду речовину збирали фільтруванням, промивали толуолом (10 мл) та сушили, що дало заголовну сполуку, 46% вихід. Білу тверду речовину (2,1 г) суспендували в толуолі (10 мл, 5 мл/г) та нагрівали з дефлегматором для утворення розчину. Отриманий розчин охолоджували до 0°C та гранулювали протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали толуолом (6 мл, 3 мл/г) та сушили протягом ночі до виходу 1,8 г кристалічного матеріалу.

У наступних прикладах речовину загальної формули:



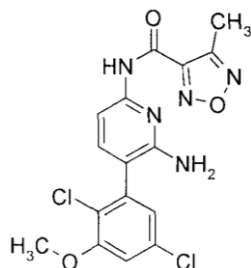
отримували способами, аналогічними способам А або С, як описано в прикладі 1 та 3 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
44 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід	2,5-дихлорофеніл	PXMC Rt = 3,39 хвил. MC m/z 364 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 2,68 (s, 3H), 4,42 (br s, 2H), 7,27-7,46 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 8,96 (br s, 1H)	Спосіб С, застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7), 1 еквівалент хлорангідриду кислоти, отриманого з 4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбонової кислоти. Хлорангідрид кислоти отримували, застосовуючи чистий тіонілхлорид при 50°C протягом 16 годин.
45 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід	2-хлоро-5-метоксифеніл	PXMC Rt = 3,52 хвил. MC m/z 360 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 1), 2 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбонової кислоти. Хлорангідрид кислоти отримували, застосовуючи чистий тіонілхлорид при 50°C протягом 16 годин.
46 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,47 хвил. MC m/z 330 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти,

карбоксамід			отриманого з 4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбонової кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,4 еквіваленти хлорангідриду кислоти та 0,5 еквіваленти лутидину та перемішували протягом 4 годин. Потім додавали 0,2 еквіваленти хлорангідриду кислоти та 0,3 еквіваленти лутидину та перемішували протягом 20 годин.
47 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,61 хвил. MC m/z 346 [M]-	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3) та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбонової кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,7 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували далі протягом 4 годин. Потім додавали 0,6 еквіваленти лутидину та 0,6 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували протягом 18 годин.

48	2,3- дихлоро-5- метоксифеніл	PXMC Rt = 3,23 хвил. MC m/z 394 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -DMCO): 2,51 (s, 3H), 3,79(s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 10,83 (br s, 1H)	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,3- дихлоро-5- метоксифеніл)піридин- 2,6-діамін (Отримання 8), 1,6 еквіваленти лутидину та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти, отриманого з 4-метил- 1,2,5-оксадіазол-3- карбонової кислоти. Кристалізували з дихлорметану.
49	2,4- дихлорофеніл	PXMC Rt = 3,41 хвил MC m/z 364 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 2,68 (s, 3H), 4,39 (br s, 2H), 7,26-7,54 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,95 (br s, 1H)	Спосіб С, застосовуючи 3-(2,4- дихлорофеніл)піридин- 2,6-діамін (Отримання 10) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти, отриманого з 4-метил- 1,2,5-оксадіазол-3- карбонової кислоти Перемішували протягом 27 годин. Очищали препаративною тонкошаровою хроматографією.
50	2- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,62 хвил. MC m/z 380 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2- (трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2), 1,32 еквіваленти лутидину та 1,25 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 4-метил-
			1,2,5-оксадіазол-3- карбонової кислоти.

Приклад 51
N-[6-Аміно-5-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2-іл]-4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід



4-Метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбонову кислоту (0,3 г, 2,34 ммоль) перемішували в тіонілхлориді (10 мл) при 50°C протягом 18 годин. Далі додавали 3 мл оксалілхлориду та 2 краплі диметилформаміду, та реакцію перемішували далі протягом 1,5 години при 50°C. Реакцію концентрували у вакуумі та азеотропували з дихлорметаном. Осад (0,134 г, 0,915 ммоль) розчиняли в CH₃CN (1,83 мл) та додавали до розчину 3-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2,6-діаміну (Отримання 4, 0,200 г, 0,704 ммоль) у безводному піридині (10 мл). Реакцію нагрівали при 60°C протягом 24 годин. Далі додавали 0,88 еквіваленти хлорангідриду кислоти в CH₃CN (0,091 г, в 1,2 мл), та реакцію перемішували далі протягом 24 годин при 60°C. Реакцію розподіляли між дихлорметаном та насиченим водним розчином NaHCO₃ перед сушкою над Na₂SO₄ та концентруванням у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 5:95-0:70 етилацетатом:гептаном, що дало заголовну сполуку (0,050 г, 18% вихід).

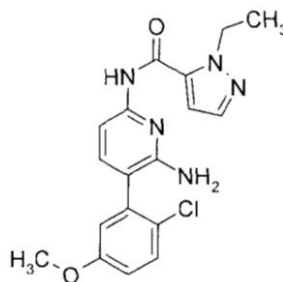
¹H ЯМР (d₆-DMCO): 2,51 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,62 (br s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 10,65 (br s, 1H)

PXMC Rt=3,51 хвил.

МС m/z 394 [MH]⁺

Приклад 52

N-[6-Аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксамід

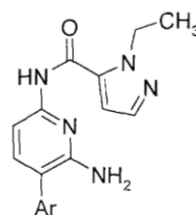


До охолодженого льодом розчину 1-етил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти (0,140 г, 1 ммоль) у дихлорметані (2 мл) та тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (0,262 мл, 3 ммоль), а потім - 1 краплю диметилформаміду. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед концентруванням у вакуумі. Осад азеотропували з дихлорметаном, розчиняли в ацетонітрилі (4 мл) та 2 мл додавали краплями до охолодженого розчину 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діаміну (отримання 1, 0,100 г, 0,4 ммоль) та лутидину (0,070 мл, 0,6 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл). Реакції дозволяли нагріватися до кімнатної температури та перемішували під азотом протягом 72 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та розподіляли між дихлорметаном (10 мл) та водою (10 мл). Органічну фазу сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи етилацетатом:гептаном 1:3-3:1, що дало 30 мг білої твердої речовини як баганої сполуки.

МС m/z 372 [MH]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (br s, 2H), 4,65 (q, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,14 (br s, 1H)

У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способам А та В, як описано для прикладів 1 та 2 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

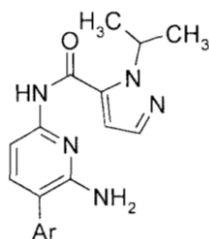
Приклад No. Назва	Аг	Дані	Інформація про отримання
53	2-	PXMC Rt =	Спосіб А,
N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксамід	хлорофеніл	3,22 хвил. МС m/z 340 [M]-	застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та 1,05 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-етил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти.
54	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,38 хвил. МС m/z 360 [MH]+	Спосіб А. застосовуючи 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3) та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-етил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти.
55	2-хлоро-4-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,35 хвил. МС m/z 360 [MH]+	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксамід (Отримання 17), 2-хлоро-4-флуорофенілборну кислоту, 1,05 еквіваленти цезій карбонату та 0,077 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
56	2,5-дихлорофеніл	PXMC Rt = 3,58 хвил. МС m/z 376 [MH]+	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксамід (Отримання 17), 2,5-дихлорофенілборну кислоту, 1,05 еквіваленти цезій карбонату та 0,077 еквіваленту паладій

			тетракіс(трифенілфосфіну) Перемішували протягом 5 годин.
57 N-{6-аміно-5- [5-флуоро-2- (трифлуорометил) феніл]піридин-2-іл}- 1-етил-1H-піразол- 5-карбоксамід	5- флуоро-2- (трифлуороме тил)феніл	PXMC Rt = 3,45 хвил. МС m/z 394 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-1-етил- 1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 17), 5-флуоро- 2- (трифлуорометил)фенілбор ну кислоту, 1,05 еквіваленти цезій карбонату та 0,077 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
58 N-{6-аміно-5- (2-хлоро-3- флуорофеніл)пірид ин-2-іл}-1-етил-1H- піразол-5- карбоксамід	2-хлоро- 3- флуорофеніл	PXMC Rt = 3,40 хвил МС m/z 360 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-1-етил- 1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 17), 2-хлоро-3- флуорофенілборну кислоту, 1,05 еквіваленти цезій карбонату та 0,077 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
59 N-{6-аміно-5- [2- (трифлуорометокси)феніл]піридин-2- іл}-1-етил-1H- піразол-5- карбоксамід	2- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,44 хвил. МС m/z 392 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-1-етил- 1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 17), 2- (трифлуорометокси)фенілб орну кислоту, 1,05 еквіваленти цезій карбонату

			та 0,077 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
60 N-[6-аміно-5-[2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл]-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід	2-(трифлуорометил)феніл	PXMC Rt = 3,51 хвил. МС m/z 376 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 17), 2-(трифлуорометил)фенілборну кислоту та 0,077 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 5 годин.
61 N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід	2,3-дихлоро-5-метоксифеніл	PXMC Rt = 3,58 хвил. МС m/z 406 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 8), 1,6 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-етил-1H-піразол-5-карбонової кислоти. Хлорангідрид кислоти отримували, застосовуючи чистий тіонілхлорид при 80°C протягом 4 годин.
62 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-етил-1H-піразол-5-	2,5-дихлоро-3-метоксифеніл	PXMC Rt = 3,50 хвил. МС m/z 406 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 4), 1,6 еквіваленти лутидину та 1,4

карбоксамід			еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1- етил-1Н-піразол-5- карбонової кислоти.
63 N-{6-аміно-5- [5-хлоро-2- (трифлуорометокси) феніл]піридин-2- іл}-1-етил-1Н- піразол-5- карбоксамід	5-хлоро- 2- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,83 хвил. MC m/z 426 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[5-хлоро-2- (трифлуорометокси)феніл]пі ридин-2,6-діамін (Отримання 12), 1,7 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1- етил-1Н-піразол-5- карбонової кислоти.
64 N-{6-аміно-5- [2-флуоро-5- (трифлуорометокси) феніл]піридин-2- іл}-1-етил-1Н- піразол-5- карбоксамід	2- флуоро-5- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,59 хвил. MC m/z 410 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-флуоро- 5- (трифлуорометокси)феніл]пі ридин-2,6-діамін (Отримання 13), 1,8 еквіваленти лутидину та 1,4 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1- етил-1Н-піразол-5- карбонової кислоти.
65 N-{6-аміно-5- [2-хлоро-5- (трифлуорометокси) феніл]піридин-2- іл}-1-етил-1Н- піразол-5- карбоксамід	2-хлоро- 5- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,74 хвил. MC m/z 426 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-хлоро-5- (трифлуорометокси)феніл]пі ридин-2,6-діамін (Отримання 11), 3,0 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1- етил-1Н-піразол-5- карбонової кислоти.

У наступних прикладах речовину загальної формули:

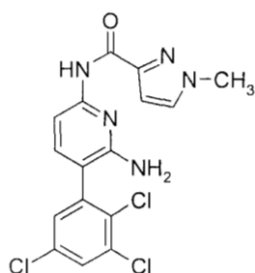


отримували способами, аналогічними спосо-
бу А, як описано в прикладі 1 вище. Якщо не вка-
зано інакше, деталі отримання є такими як опи-
сано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
66 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,62 хвил. МС m/z 356 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5), 1 еквівалент лутидину та 0,6 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбонової кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,4 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Перемішували протягом 18 годин.
67 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,58 хвил. МС m/z 374 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3) та 1,07 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбонової кислоти.

68 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси) феніл]піридин-2-іл}-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід	2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,59 хвил. MC m/z 406 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2), 1,32 еквіваленти лутидину та 1,10 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбонової кислоти.
69 N-{6-аміно-5-[2-хлоро-5-(трифлуорометокси) феніл]піридин-2-іл}-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,91 хвил. MC m/z 440 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-[2-хлоро-5-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 11), 3,0 еквіваленти лутидину та 2,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбонової кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 40:60 етилацетатом:гептаном, а потім – препаративною ВЕРХ.

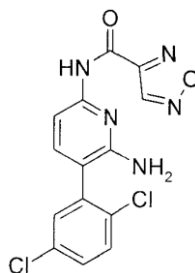
Приклад 70
N-[6-Аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід



N-[6-Аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід отримували способом, аналогічним способу D, як описано в прикладі 4 вище, застосовуючи хлорангідрид кислоти, отриманий із 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 60:40 етилацетатом:циклогексаном.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 3,95 (s, 3H), 5,73 (s, 1H), 5,78 (br s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,02 (brs, 1H)

Приклад 71
N-[6-Аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід

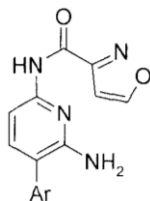


N-[6-Аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксамід отримували способом, аналогічним способу A, як описано в прикладі 1 вище, застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7), 1 еквівалент лутидину та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти, отриманого з 1,2,5-оксадіазол-3-карбонової кислоти.

PXMC Rt=3,24 хвил.

MC m/z 350 [MH]⁺

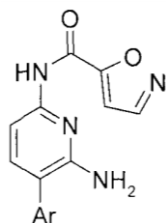
У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способом А, як описано в прикладі 1 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
72 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]ізоксазол-3-карбоксамід	2,5-дихлорофеніл	PXMC Rt = 3,36 хвил. MC m/z 349 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7), 2 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з ізоксазол-3-карбонової кислоти.
73 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]ізоксазол-3-карбоксамід	2-хлоро-5-метоксифеніл	PXMC Rt = 2,69 хвил. MC m/z 345 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 1), 2 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з ізоксазол-3-карбонової кислоти.
74 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]ізоксазол-3-карбоксамід	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,41 хвил. MC m/z 315 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти, отриманого з ізоксазол-3-карбонової кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,5 еквіваленти лутидину та 0,4 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували протягом 4 годин. Потім додавали 0,34 еквіваленти лутидину та 0,19 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували протягом 20 годин.

У наступних прикладах речовину загальної формули:

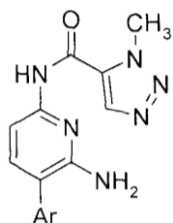


отримували способами, аналогічними способам А та D, як описано для прикладів 1 та 4 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
75 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]ізоксазол-5-карбоксамід	2,5-дихлорофеніл	PXMC Rt = 3,24 хвил. МС m/z 349 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7), 2 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з ізоксазол-5-карбонової кислоти.
76 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]ізоксазол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-метоксифеніл	МС m/z 345 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,74 (s, 3H), 4,33 (br s, 2H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H)	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 1), 2 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з ізоксазол-3-карбонової кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи дихлорметаном, а потім – препаративною ВЕРХ.
77	2-	PXMC Rt =	Спосіб А,

N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]ізоксазол-5-карбоксамід	хлорофеніл	3,08 хвил. МС 315 [MH] ⁺	m/z	застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та хлорангідрид кислоти, отриманий з ізоксазол-3-карбонової кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,4 еквіваленти лутидину і 0,37 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували протягом 18 годин.
78 N-[6-аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]ізоксазол-5-карбоксамід	2,3,5-трихлорофеніл	МС 383 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -DMCO): 5,67 (br s, 2H), 7,35-7,43 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,66 (br s, 1H)	m/z	Спосіб D, застосовуючи хлорангідрид кислоти, отриманий з ізоксазол-3-карбонової кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 20:80 – 60:40 етилацетатом:циклогексаном.

У наступних прикладах речовину загальної формули:



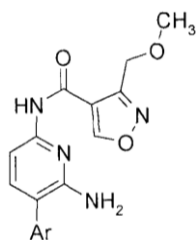
отримували способами, аналогічними способам А та С, як описано для прикладів 1 та 3 вище, застосовуючи хлорангідрид кислоти, отриманий із 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (Отримання 34). Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
79 N-[6-аміно-5-(2,4-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2,4-дихлорофеніл	PXMC Rt = 3,46 хвил. MC m/z 725 [M ₂ H] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,4-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 10), 2 еквіваленти лутидину та 2 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Перемішували протягом 18 годин при 50°C, потім нагрвали з дефлегматором протягом 2 годин.
80 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2,5-дихлорофеніл	PXMC Rt = 3,27 хвил. MC m/z 363 [MH] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1 години. Очищали препаративною ВЕРХ.
81 N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2,3-дихлоро-5-метоксифеніл	PXMC Rt = 3,46 хвил. MC m/z 785 [M ₂ H] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 8) та 2 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1,5 години. Очищали препаративною ВЕРХ.
82 N-[6-аміно-5-хлорофеніл]	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,02 хвил.	Спосіб С, застосовуючи 3-(2-

(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1 години. Очищали препаративною ВЕРХ.		МС m/z 329 [MH] ⁺	
83 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-метоксифеніл	PXMC Rt = 3,15 хвил. МС m/z 359 [MH] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 1) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1 години. Очищали препаративною ВЕРХ.
84 N-[6-аміно-5-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2,3,5-трихлорофеніл	PXMC Rt = 3,62 хвил. МС m/z 397 [MH] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-(2,3,5-трихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 6) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1 години. Очищали препаративною ВЕРХ.
85 N-[6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,44 хвил. МС m/z 379 [MH] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1 години. Очищали

			препаративною ВЕРХ.
86 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,17 хвил. MC m/z 345 [M]-	Спосіб С, застосовуючи 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1 години. Потім додавали 1 еквівалент хлорангідриду кислоти та перемішували далі протягом 1 години при 60°C. Очищали препаративною ВЕРХ.
87 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	2,5-дихлоро-3-метоксифеніл	PXMC Rt = 2,02 хвил. MC m/z 393 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,73 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 6,04 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,53 (br s, 3H)	Спосіб С, застосовуючи 3-(2,5-дихлоро-3-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 4) та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Перемішували при 60°C протягом 1 години. Потім додавали 1 еквівалент хлорангідриду кислоти та перемішували далі протягом 1 години при 60°C. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 100:0 – 0:100 пентаном:етилацетатом.

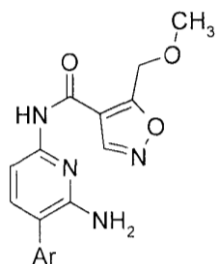
У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способом А, як описано в прикладі 1 вище, застосовуючи хлорангідрид кислоти, отриманий із суміші 3-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбонової кислоти та 3-(метоксиметил)ізоксазол-5-карбонової кислоти (Отримання 37). Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Отримання інформації
88 N-[6-аміно-5- [2- (трифлуорометокси) феніл]піридин-2- іл]-3- (метоксиметил)ізок сазол-4- карбоксамід	2- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,17 хвил. MC m/z 409 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,66 (s, 3H), 4,30 (br s, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,18 (br s, 1H)	Застосовуючи 3-[2- (трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2), 3,3 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 70:30 – 50:50 гептаном:етилацетатом.
89 N-[6-аміно-5- (2- хлорофеніл)піриди н-2-іл]-3- (метоксиметил)ізок сазол-4- карбоксамід	2- хлорофеніл	PXMC Rt = 3,03 хвил. MC m/z 359 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,66 (s, 3H), 4,29 (br s, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,36 (m, 4H),	Застосовуючи 3-(2- хлорофеніл)піридин-2,6- діамін (Отримання 5), 3,4 еквіваленти лутидину та 1,12 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 65:35 – 55:45
		7,52 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,17 (br s, 1H)	гептаном:етилацетатом.
90 N-[6-аміно-5- (2-хлоро-5- флуорофеніл)пірид ин-2-іл]-3- (метоксиметил)ізок сазол-4- карбоксамід	2-хлоро- 5- флуорофеніл	PXMC Rt = 3,18 хвил. MC m/z 377 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,66 (s, 3H), 4,31(br s, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,20 (br s, 1H)	Застосовуючи 3-(2- хлоро-5- флуорофеніл)піридин-2,6- діамін (Отримання 3), 3,1 еквіваленти лутидину та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 65:35 – 55:45 гептаном:етилацетатом.

У наступних прикладах речовину загальної формули:

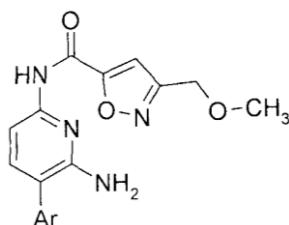


отримували способами, аналогічними способом А, як описано в прикладі 1 вище, застосовуючи хлорангідрид кислоти, отриманий з 5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбонової кислоти (Отримання 41). Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
91 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]-5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксамід	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,10 МС m/z 359 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,67 (s, 3H), 4,29 (br s, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,34-7,41 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,91 (br s, 1H)	Застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5), 1,2 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,2 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували протягом 2 годин. Очищали обробкою етилацетатом.
92 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксамід	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,53 хвил. МС m/z 377 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3), 1,2 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,151 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували далі протягом 18 годин.

93 N-[6-аміно-5- [2- (трифлуорометокси) феніл]піридин-2- іл]-5- (метоксиметил)ізок сазол-4- карбоксамід	2- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,61 хвил. МС m/z 409 [MH] ⁺	Застосовуючи 3-[2- (трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2), 1,2 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,175 еквіваленти хлорангідриду кислоти та перемішували далі протягом 18 годин.
--	-----------------------------------	--	---

У наступних прикладах речовину загальної формули:

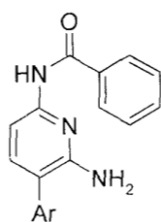


отримували способами, аналогічними спосо-
бу А, як описано для прикладів 1 вище, засто-
совуючи хлорангідрид кислоти, отриманий із суміш
3-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбонової кислоти
та 3-(метоксиметил)ізоксазол-5-карбонової кис-
лоти (Отримання 37). Якщо не вказано інакше,
деталі отримання є такими як описано в способі,
що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
94 N-[6-аміно-5- [2- (трифлуорометокси) феніл]піридин-2- іл]-3- (метоксиметил)ізок сазол-5- карбоксамід	2- (трифлуороме токси)феніл	PXMC Rt = 3,12 хвил. МС m/z 409 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,44 (s, 3H), 4,37 (br s, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,73 (d, 1H), 8,61(br s, 1H)	Застосовуючи 3-[2- (трифлуорометокси)феніл]пі ридин-2,6-діамін (Отримання 2), 3,3 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 70:30 – 50:50 гептаном:етилацетатом.
95 N-[6-аміно-5- (2- хлорофеніл)піриди н-2-іл]-3- (метоксиметил)ізок	2- хлорофеніл	PXMC Rt = 2,97 хвил. МС m/z 359 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,44 (s,	Застосовуючи 3-(2- хлорофеніл)піридин-2,6- діамін (Отримання 5), 3,4 еквіваленти лутидину та 1,12 еквіваленти хлорангідриду кислоти.

сазол-5- карбоксамід		3H), 4,36 (br s, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,62 (br s, 1H)	Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 65:35 – 55:45 гептаном:етилацетатом.
96 N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-(метоксиметил)ізоксазол-5-карбоксамід	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,05 хвил. MC m/z 377 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 3,44 (s, 3H), 4,37 (br s, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (s, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,63 (br s, 1H)	Застосовуючи 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3), 3,1 еквіваленти лутидину та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 65:35 – 55:45 гептаном:етилацетатом.

У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способам А та С, як описано для прикладів 1 та 3 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
97 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]бензамід	2,5-дихлорофеніл	PXMC Rt = 2,84 хвил. MC m/z 359 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7), 1,1 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти бензоілхлориду. Перемішували протягом 72 годин.
98 N-[6-аміно-5-(2-хлорофеніл)піридин-2-іл]бензамід	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,43 хвил. MC m/z 324 [MH] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5) та 1,2 еквіваленти бензоілхлориду.

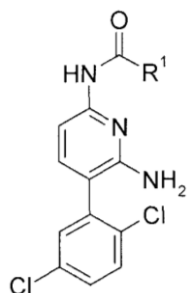
111

93951

112

			Перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 0,3 еквіваленти бензоілхлориду та перемішували далі протягом 72 годин. Очищали препаративною ВЕРХ.
99 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси) феніл]піридин-2-іл}бензамід	2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,35 хвил. МС m/z 374 [MH] ⁺	Спосіб С, застосовуючи 3-[2-(трифлуорометокси) феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2) та 1,2 еквіваленти бензоілхлориду. Перемішували протягом 18 годин. Очищали препаративною ВЕРХ.

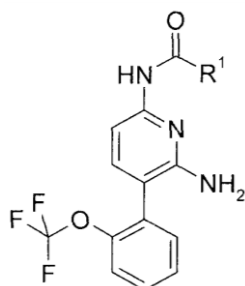
У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способу А, як описано вище в прикладі 1, застосовуючи 3-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 7) та придатний хлорангідрид кислоти. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No.	R ¹	Дані	Інформація про отримання
100 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-4-хлоробензамід	4-хлорофеніл	PXMC Rt = 3,02 хвил. МС m/z 392 [MH] ⁺	Застосовуючи еквівалент 4-хлоробензоїлхлориду 1
101 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-2-хлоробензамід	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 2,78 хвил. МС m/z 392 [MH] ⁺	Застосовуючи еквіваленти лутидину та 2-хлоробензоїлхлориду. 1,1 Перемішували протягом 72 годин 2
102 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-3-метоксибензамід	3-метоксифеніл	PXMC Rt = 2,88 хвил. МС m/z 389 [MH] ⁺	Застосовуючи еквіваленти лутидину та 3-метоксибензоїлхлориду. 1,1 Перемішували протягом 72 годин 3
103 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-3,4-диметоксибензамід	3,4-диметоксифеніл	PXMC Rt = 3,33 хвил. МС m/z 418 [MH] ⁺	Застосовуючи еквіваленти лутидину та 3,4-диметоксибензойної кислоти. 1,1 Перемішували протягом 72 годин.
104 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-3,5-диметоксибензамід	3,5-диметоксифеніл	PXMC Rt = 3,48 хвил. МС m/z 416 [M] ⁻	Застосовуючи еквіваленти лутидину та 3,5-диметоксибензоїлхлориду. 1,1 Перемішували протягом 72 годин.
105 N-[6-аміно-5-(2,5-дихлорофеніл)піридин-2-іл]-2,4-диметоксибензамід	2,4-диметоксифеніл	PXMC Rt = 6,34 хвил. МС m/z 418 [MH] ⁺	Застосовуючи еквіваленти лутидину та 2,4-диметоксибензойної кислоти, отриманого з 2,4-диметоксибензойної кислоти. 1,1 Перемішували протягом 72 годин. Очищали препаративною ВЕРХ.

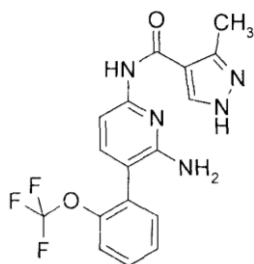
У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способу А, як описано вище у прикладі 1, застосовуючи 3-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін (Отримання 2) та придатний хлорангідрид кислоти. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No. Назва	R ¹	Дані	Інформація про отримання
106 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси) феніл]піридин-2-іл}-3-ціанобензамід	3- ціанофеніл	PXMC Rt = 3,50 хвил. MC m/z 399 [MH] ⁺	Застосовуючи 3- ціанобензоілхлорид.
107 N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси) феніл]піридин-2-іл}-2-ціанобензамід	2- ціанофеніл	PXMC Rt = 3,82 хвил. MC m/z 399 [MH] ⁺	Застосовуючи 2- ціанобензоілхлорид, та перемішували протягом 72 годин.

Приклад 108
N-{6-Аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксамід



Суміш N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метил-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піразол-4-карбоксаміду та N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метил-2-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Отримання 18, як суміш регіоізо-

мерів, 0,050 г, 0,1 ммоль) перемішували у метанолі (1 мл) та воді (0,5 мл). До цього додавали НСІ в 1,4-діоксані (1 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Далі додавали 1 мл НСІ в 1,4-діоксані, та реакцію перемішували далі протягом 72 годин при кімнатній температурі перед концентруванням у вакуумі. Осад розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний екстракт сушили над MgSO₄ та концентрували у вакуумі до виходу смоли. Смолу очищали обробкою диетилетером, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (0,012 г, 32% вихід).

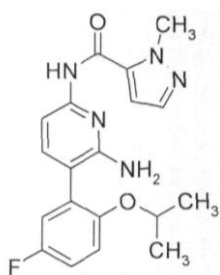
¹H ЯМР (d₄-CD₃OD): 2,6 (s, 3H), 6,7 (d, 1H), 7,5-7,7 (m, 4H), 7,8 (d, 2H), 8,3 (br s 1H)

PXMC Rt=2,46 хвил.

MC m/z 378 [MH]⁺

Приклад 109

N-[6-Аміно-5-(5-флуоро-2-ізопропоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід



СПОСІБ F

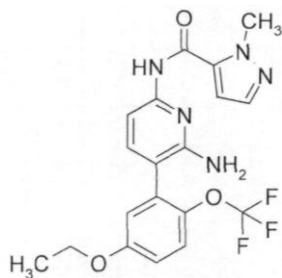
N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16, 0,050 г, 0,15 ммоль) комбінували з калій карбонатом (0,060 г, 0,44 ммоль), трет-бутиламоній бромідом (0,047 г, 0,15 ммоль) та 5-флуоро-2-ізопропоксифенілборною кислотою (0,038 г, 0,19 ммоль) у воді (1 мл) та метанолі (1 мл). Реакційну посудину очищали азотом перед додаванням паладій ацетату (0,0007 г, 0,003 ммоль). Реакцію герметизували та нагрівали в мікрохвильовому Biotage протягом 10 хвил. при 130°C. Реакцію розбавляли дихлорметаном (5 мл), фільтрували через картридж для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Осад очищали препаративною ВЕРХ, що дало заголовну сполуку.

МС m/z 370 [MH]⁺

¹H ЯМР (d₄-MeOD): 1,18 (d, 6H), 4,17 (s, 3H), 4,41 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H).

Приклад 110

N-{6-Аміно-5-[5-етокси-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід



СПОСІБ G

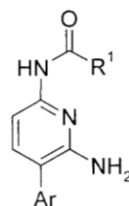
Приклад No.	Назва R ¹ Ar	Дані	Інформація про отримання
111	N-[6-аміно-5-(2-хлоро-феніл)піридин-2-іл]-3-(трифлуорометил)ізоксазол-	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,61 хвил. МС m/z 383/385 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 5), 3 еквіваленти лутидину та 0,9 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 3-трифлуорометил-ізоксазол-4-

До суспензії N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16, 0,050 г, 0,15 ммоль) в ізопропанолі (2 мл) та воді (2 мл) додавали 5-етокси-2-(трифлуорометокси)фенілборну кислоту (Отримання 86, 0,073 г, 0,292 ммоль), калій карбонат (0,072 г, 0,526 ммоль) та паладій дибензиліденацетон (0,0035 г, 0,006 ммоль). Реакцію перемішували протягом 5 хвил. під азотом перед додаванням три-трет-бутилфосфіну (1M розчин у толуолі, 0,073 мл, 0,73 ммоль). Реакцію нагрівали в малій герметизованій реакційній посудині (Reacti-vial™) при 80°C протягом 4 годин перед охолодженням до кімнатної температури та концентруванням у вакуумі. Осад розподіляли між дихлорметаном (5 мл) та водою (5 мл), фільтрували через картридж для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Осад очищали препаративною ВЕРХ, що дало заголовну сполуку.

PXMC Rt=3,44 хвил.

МСm/z422[MH]⁺

У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способам А, В, Е, F та G як описано вище в прикладах 1, 2, 19, 109 та 110, застосовуючи придатну борну кислоту або естер та придатний хлорангідрид кислоти. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

	4-карбоксамід $R^1 = 3$ - (трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 2$ -хлорофеніл		карбонової кислоти (Отримання 48). Без очищення, достатньо чистий для сирого.
112	N-[6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)-феніл]піридин-2-іл]-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ - (трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 2$ -трифлуорометоксифеніл	PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,66$ хвил. MC m/z 431 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-трифлуорометоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 2), 3,6 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти (1М розчин в ацетонітрилі), отриманого з 3-трифлуорометил-ізоксазол-4-карбонової кислоти (Отримання 48).
113	N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)-піридин-2-іл]-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ - (трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 2$ -хлоро-5-метоксифеніл	PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,63$ хвил. MC m/z 413 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 1), 3,6 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти (1М розчин в ацетонітрилі) отриманого з 3-трифлуорометил-ізоксазол-4-карбонової кислоти (Отримання 48).
114	N-[6-	PXMC(2	Спосіб А, застосовуючи

	аміно-5-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2-іл]-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід R¹ = 3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-хлоро-5-флуоро феніл	хвил) Rt = 1,64 хвил. MC m/z 401/403 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,37 (br s, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,47 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H).	3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)піридин-2,6-діамін (Отримання 3), 3,7 еквіваленти лутидину та 1,1 еквіваленти хлорангідриду кислоти (1M розчин в ацетонітрилі) отриманого з 3-трифлуорометил-ізоксазол-4-карбонової кислоти (Отримання 48). Очищали fractionlynx TM , що дало заголовну сполуку як жовту тверду речовину (3,7 мг, 4%)
115	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-трифлуорометокси-5-флуоро феніл	PXMC :Rt = 3,29 хвил. MC m/z 397 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи [2-(трифлуорометокси)-5-флуоро-феніл]борну кислоту (Отримання 50), 1 еквівалент цезій карбонату, 0,1 еквівалент паладій тетракіс(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15)
116	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-трифлуорометокси-5-флуоро феніл	PXMC :Rt = 3,35 хвил. MC m/z 395 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи [2-(трифлуорометокси)-5-флуоро-феніл]борну кислоту (Отримання 50), 1 еквівалент

	токсифенілпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 2$ -трифлуорометокси-5-флуорофеніл		цезій карбонату, 0,1 еквівалент паладій тетракіс(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).
117	N-{6-аміно-5-[2-етилфеніл]піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 2$ -етилфеніл	PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,33$ хвил. MC m/z 323 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,43 еквіваленти 2-етилфенілборної кислоти, 1,31 еквіваленти цезій карбонату, 0,11 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).
118	N-{6-аміно-5-[4-етилфеніл]піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-	PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,38$ хвил. MC m/z 323 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,43 еквіваленти 4-етилфенілборної кислоти, 1,31 еквіваленти цезій карбонату, 0,10 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).

	карбоксамід Ar = 4- етилфеніл		
119	N-{6-аміно-5-[2-(2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід Ar = 2-(2,2-трифлуороетокси)феніл	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,31 хвил. MC m/z 392 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,4 еквіваленти 2-(2,2,2-трифлуороетокси)фенілборної кислоти, 1,3 еквіваленти цезій карбонату, 0,09 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Очищали ВЕРХ.
120	N-{6-аміно-5-[4-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід Ar = 4-(трифлуорометокси)феніл	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,47 хвил. MC m/z 378 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,5 еквіваленти 4-(трифлуорометокси)фенілборної кислоти, 1,3 еквіваленти цезій карбонату, 0,09 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Очищали ВЕРХ.
121	N-{6-	PXMC(2	Спосіб В, застосовуючи

	аміно-5-[3-флуоро-4-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 3$ -флуоро-4-(трифлуорометокси)феніл	хвил.) $R_t = 1,53$ хвил. MC m/z 395 [MH] ⁺	1,5 еквіваленти 3-флуоро-4-(трифлуорометокси)фенілборної кислоти, 1,3 еквіваленти цезій карбонату, 0,09 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).
122	N-{6-аміно-5-[4-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 4$ -(2,2,2-трифлуороетокси)феніл	PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,39$ хвил. MC m/z 392 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,5 еквіваленти 4-(2,2,2-трифлуороетокси)фенілборної кислоти, 1,3 еквіваленти цезій карбонату, 0,09 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).
123	N-{6-аміно-5-(5-флуоро-2-	PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,30$ хвил.	Спосіб В, застосовуючи 1,3 еквіваленти 5-флуоро-2-метоксифенілборної кислоти,

	метоксифеніл)піридин-2-іл)- 3- метилізоксазо л-4- карбоксамід R ¹ = 3- метилізоксазо л-4- карбоксамід Ar = 5- флуоро-2- метоксифеніл	МС 343 [MH] ⁺	m/z	1 еквівалент цезій карбонату та 1 еквівалент N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-3-метил- ізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Усі реагенти нагрівали до 80°C в круглодонній колбі з перемішуванням до додавання 0,08 еквівалентів паладій тетракіс- (трифенілфосфіну). Перемішували при цій температурі протягом 13 годин перед обробкою.
124	N-{6- аміно-5-[2- хлоро-3- (трифлуороме тил)феніл]пір идин-2-іл)-3- метилізоксазо л-4- карбоксамід R ¹ = 3- метилізоксазо л-4- карбоксамід Ar = 2- хлоро-3- (трифлуороме тил)феніл	PXMC(2 хвил) Rt = 1,53 хвил. МС 398 [MH] ⁺	m/z	Спосіб В, застосовуючи 1,3 еквіваленти 2-хлоро-3- (трифлуорометил)фенілборн ої кислоти, 1 еквівалент цезій карбонату та 1 еквівалент N- (6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)- 3-метил-ізоксазол-4- карбоксаміду (Отримання 15). Усі реагенти нагрівали до 80°C в круглодонній колбі з перемішуванням до додавання 0,08 еквівалентів паладій тетракіс- (трифенілфосфіну). Перемішували при цій температурі протягом 13 годин перед обробкою.
125	N-{6- аміно-5-(2,3- диметоксифе ніл)піридин-2- іл)-3-	PXMC Rt = 2,52 хвил. МС 354 [MH] ⁺	m/z	Спосіб В, застосовуючи 2 еквіваленти 2,3- диметоксифенілборної кислоти, 1,1 еквіваленти цезій карбонату, 0,10

	метилізоксазо л-4- карбоксамід $R^1 = 1$ - метил-1H- піразол-5- карбоксамід $Ar = 2,3$ - диметоксифе ніл		еквіваленту паладій тетракіс- (трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-1-метил- 1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали до 75°C.
126	N-{6- аміно-5-[2- (метоксимети л)феніл]пірид ин-2-іл)-1- метил-1H- піразол-5- карбоксамід $R^1 = 1$ - метил-1H- піразол-5- карбоксамід $Ar = 2$ - (метоксимети л)феніл	PXMC (2 хвил.) $R_t = 1,19$ хвил MC m/z 339 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,55 еквіваленти 2- (метоксиметил)фенілборної кислоти, 1,31 еквіваленти цезій карбонату, 0,09 еквіваленту паладій тетракіс- (трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-1-метил- 1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).
127	N-{6- аміно-5-[4- (метоксимети л)феніл]пірид ин-2-іл)-1- метил-1H- піразол-5- карбоксамід $R^1 = 1$ - метил-1H- піразол-5-	PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,21$ хвил. MC m/z 339 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,55 еквіваленти 4- (метоксиметил)фенілборної кислоти, 1,31 еквіваленти цезій карбонату, 0,09 еквіваленту паладій тетракіс- (трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-1-метил- 1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).

	карбоксамід Ar = 4- (метоксимети л)феніл		
128	N-[6-аміно-5-(5-флуоро-2-гідроксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 5-флуоро-2-гідроксифеніл	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,15 хвил. MC m/z 329 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,3 еквіваленти 5-флуоро-2-гідроксифенілборної кислоти, 1 еквівалент цезій карбонату та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Усі реагенти нагрівали до 80°C в круглодонній колбі з перемішуванням до додавання 0,08 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну). Перемішували при цій температурі протягом 13 годин перед обробкою.
129	N-{6-аміно-5-[2-(метоксиметил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-(метоксиметил)феніл	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,22 хвил. MC m/z 339 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,5 еквіваленти 2-(метоксиметил)фенілборної кислоти, 1 еквівалент цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Очищали хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи гептаном:етилацетатом 1:1.

130	<p>N-[6-аміно-5-(2-етоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$-етоксифеніл</p>	<p>PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,28$ хвил.</p> <p>МС m/z 338 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб В, застосовуючи 2 еквіваленти 2-етоксифенілборної кислоти, 1,1 еквіваленти цезій карбонату, 0,10 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали до 75°C.</p>
131	<p>N-[6-аміно-5-(2-ізобутоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$-ізобутоксифеніл</p>	<p>PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,41$ хвил.</p> <p>МС m/z 366 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб В, застосовуючи 2 еквіваленти 2-ізобутоксифенілборної кислоти, 1,1 еквіваленти цезій карбонату, 0,10 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали до 75°C.</p>
132	<p>N-[6-аміно-5-(2-етокси-5-флуорофеніл)-піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-</p>	<p>PXMC(2 хвил.) $R_t = 2,80$ хвил.</p> <p>МС m/z 356 [MH]⁺</p> <p>1H ЯМР (d_4-CD₃OD): 1,24 (t, 3H), 4,03 (q, 2H), 4,17 (d, 3H),</p>	<p>Спосіб В, застосовуючи 2 еквіваленти 2-ізобутоксифенілборної кислоти, 1,1 еквіваленти цезій карбонату, 0,10 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-</p>

	метил-1H-піразол-5-карбоксамід Ar = 2-етокси-5-флуорофеніл	6,97-7,00 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52-7,53 (m, 1H).	1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали до 75°C, Очищали хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи гептаном:етилацетатом 7:3.
133	N-[6-аміно-5-(2,3-диметоксифеніл)-піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2,3-диметоксифеніл	PXMC Rt = 3,00 хвил. MC m/z 355 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,5 еквіваленти 2,3-диметоксифенілборної кислоти, 1,5 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15).
134	N-[6-аміно-5-[2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-	PXMC(2 хвил) Rt = 2,82 хвил. MC m/z 393 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -DMCO): 2,40 (s, 3H), 4,70 (q, 2H), 5,20 (br s, 2H), 7,10-7,50 (m, 6H), 9,60 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H).	Спосіб В, застосовуючи 1,5 еквіваленти 2-(2,2,2-трифлуороетокси)фенілборної кислоти 1,5 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Очищали хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи гептаном:етилацетатом 1:1.

	(2,2,2-трифлуороетокси)феніл		
135	<p>N-[6-аміно-5-(2-етокси-5-флуорофеніл)-піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 3$-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$-етокси-5-флуорофеніл</p>	<p>PXMC(2 хвил.) $R_t = 2,86$ хвил.</p> <p>МС m/z 357 [MH]⁺</p> <p>1H ЯМР (d_6-ДМСО): 1,21 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).</p>	<p>Спосіб В, застосовуючи 2 еквіваленти 2-етокси-5-флуорофенілборної кислоти, 1,2 еквіваленти цезій карбонату та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метил-ізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Усі реагенти швидко нагрівали до 75°C в круглодонній колбі з перемішуванням до додавання 0,083 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфін).</p> <p>Перемішували при цій температурі 6 годин перед обробкою. Очищали хроматографією на колонці, елюючи гептаном:етилацетатом 9:1.</p>
136	<p>N-[6-аміно-5-(5-флуоро-2-пропоксифеніл)-піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p>	<p>PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,54$ хвил.</p> <p>МС m/z 370 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб А, застосовуючи 3-(2-пропокси-5-флуорофеніл)-піридин-2,6-діамін (Отримання 51), 1,5 еквіваленти лутидину та 1,15 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти.</p>

	Ar = 5-флуоро-2-пропоксифеніл		
137	N-{6-аміно-5-[5-метил-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід Ar = 5-метил-2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,03 хвил. MC m/z 392 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 2,13 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 4,36 (br s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).	Спосіб В, застосовуючи 2 еквіваленти 5-метил-2-(трифлуорометокси)фенілбоної кислоти, 1,2 еквіваленти цезій карбонату, 0,083 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали до 75°C 6 годин перед обробкою. Очищали хроматографією на колонці, елюючи гептаном:етилацетатом 85:15 – 0:100.
138	N-{6-аміно-5-[2-хлоро-5-(метоксиметил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-хлоро-5-	PXMC Rt = 3,02-3,07 хвил. MC m/z 373 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 4 еквіваленти 2-(2-хлоро-5-метоксиметилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 54), 1,1 еквіваленти цезій карбонату, 0,083 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Перемішували при цій температурі 6 годин перед

	(метоксиметил)феніл		обробкою.
139	<p>N-{6-аміно-5-[2-(2,2,2-трифлуороетил)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$-(2,2,2-трифлуороетил)феніл</p>	<p>1H ЯМР (d_4-CD₃OD): 3,30-3,50 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 4H).</p>	<p>Спосіб F, застосовуючи 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-(2,2,2-трифлуороетил)феніл]-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 58) та N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16)</p>
140	<p>N-{6-аміно-5-[5-метокси-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$Ar = 5$-метокси-2-(трифлуорометокси)феніл</p>	<p>PXMC Rt = 3,94 хвил.</p> <p>МС m/z 408 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб E, застосовуючи 1,5 еквіваленти 5-метокси-2-(трифлуорометокси)фенілбоної кислоти (Отримання 60) та N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16). Нагрівали при 100°C протягом 10 хвил</p>

141	<p>N-[6-аміно-5-[2-хлоро-5-(метоксиметил)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$-хлоро-5-(метоксиметил)феніл</p>	<p>PXMC Rt = 2,83 хвил.</p> <p>MC m/z 372 [MH]⁺</p> <p>¹H ЯМР (CDCl₃): 3,41(s, 3H), 4,22 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).</p>	<p>Спосіб Е, застосовуючи 3,4 еквіваленти 2-(2-хлоро-5-метоксиметилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 54) та N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16). Нагрівали при 100°C протягом 10 хвил. Очищали хроматографією на колонці, система ISCO™ (4 г, картридж з кремнеземом), елюючи гептаном:етилацетатом 5:1 – 1:1.</p>
142	<p>N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$-хлоро-5-метоксифеніл</p>	<p>PXMC Rt = 3,24 хвил.</p> <p>MC m/z 386 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб Е, застосовуючи 1 еквівалент 2-хлоро-5-метоксифенілборної кислоти та N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-ізопропіл-1H-піразол-5-карбоксамід (Отримання 61). Нагрівали при 100°C протягом 10 хвил.</p>
143	<p>N-[6-аміно-5-[2-(циклопропілметокси)феніл]</p>	<p>PXMC Rt = 2,84 хвил.</p> <p>MC m/z 364 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб Е, застосовуючи 2 еквіваленти 2-(циклопропілметокси)фенілборної кислоти та N-(6-</p>

	<p>піридин-2-іл)- 1-метил-1Н- піразол-5- карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$- метил-1Н- піразол-5- карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$- (циклопропілм етокси)феніл</p>		<p>аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1- метил-1Н-піразол-5- карбоксамід (Отримання 16). Нагрівали при 100°C протягом 10 хвил.</p>
144	<p>N-[6- аміно-5-(2- бутоксифлуорофеніл) піридин-2-іл]- 1-метил-1Н- піразол-5- карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$- метил-1Н- піразол-5- карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$- бутоксифлуорофеніл</p>	<p>PXMC Rt = 3,14 хвил. MC m/z 384 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб Е, застосовуючи 2 еквіваленти 2-бутоксифлуорофенілборної кислоти та N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід (Отримання 16). Нагрівали при 100°C протягом 10 хвил.</p>
145	<p>N-[6- аміно-5-(5- флуоро-2- ізопропоксифеніл)піридин- 2-іл]-3- метилізоксазол-4- карбоксамід</p> <p>$R^1 = 3$-</p>	<p>PXMC Rt = 2,99 хвил. MC m/z 371 [MH]⁺ ¹H ЯМР (<i>d</i>₄-CD₃OD): 1,19 (dd, 6H), 3,51(s, 3H), 4,37-4,43 (m, 1H), 6,96- 7,01 (m, 1H),</p>	<p>Спосіб F, застосовуючи 1,5 еквіваленти 5-флуоро-2-ізопропоксифенілборної кислоти, 1,2 еквіваленти трет-бутиламоній бромід, 0,05 еквіваленту паладій ацетату та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання</p>

	метилізоксазо л-4- карбоксамід Ar = 5- флуоро-2- ізопропокси- феніл	7,05-7,09 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H).	15). Нагрівали протягом 10 хвил. при 80°C. Очищали FractionLynx™ ВЕРХ.
146	N-(6- аміно-5-[2- (2,2,2- трифлуороети л)феніл]пірид ин-2-іл)-3- метилізоксазо л-4- карбоксамід R ¹ = 3- метилізоксазо л-4- карбоксамід Ar = 2- (2,2,2- трифлуороети л)феніл	PXMC Rt = 2,96 хвил. MC m/z 377 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₄ -CD ₃ OD): 2,50(s, 3H), 3,33- 3,50 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 9,20 (s, 1H)	Спосіб F, застосовуючи 1,4 еквіваленти 4,4,5,5- тетраметил-2-[2-(2,2,2- трифлуороетил)-феніл]- [1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 58), 1,1 еквіваленти <i>трет</i> - бутиламоній броміду, 0,02 еквіваленту паладій ацетату та 1 еквівалент N-(6-аміно-5- йодопіридин-2-іл)-3-метил- ізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Нагрівали протягом 240 хвил при 120°C. Очищали FractionLynx™ ВЕРХ.
147	N-(6- аміно-5-[5- флуоро-2-(2- метоксиетокс и)феніл]пірид ин-2-іл)-1- метил-1H- піразол-5- карбоксамід R ¹ = 1- метил-1H- піразол-5-	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,24 хвил MC m/z 386 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₄ -CD ₃ OD): 3,24 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,04-7,07	Спосіб F, застосовуючи 1,3 еквіваленти 2-[5-флуоро- 2-(2-метоксиетокси)-феніл]- 4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]- діоксаборолану (Отримання 63), та 1 еквівалент N-(6- аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1- метил-1H-піразол-5- карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали протягом 10 хвил. при 130°C.

	карбоксамід Ar = 5-флуоро-2-(2-метоксиетокси)феніл	(m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H).	
148	N-{6-аміно-5-[5-метокси-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 5-метокси-2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 2,45 хвил. МС m/z 409 [MH] ⁺	Спосіб Е, застосовуючи 1,5 еквіваленти 5-метокси-2-(трифлуорометокси)фенілборної кислоти (Отримання 60), 0,01 еквіваленту паладійтетракіс(трифенілфосфіну) та N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (Отримання 15). Нагрівали при 100°C протягом 10 хвил.
149	N-{6-аміно-5-[2-(2-метоксиетокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-(2-	PXMC Rt = 3,12 хвил. МС m/z 369/370 [MH] ⁺	Спосіб Г, застосовуючи 2,1 еквіваленти 2-[2-(2-метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 65), 0,5 еквіваленти три- <i>трет</i> -бутилфосфіну та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15).

	метоксиетокс и)феніл		
150	N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-етоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 2$ -хлоро-5-етоксифеніл	PXMC Rt = 3,06 хвил. МС m/z 372 [MH] ⁺	Спосіб Е, застосовуючи 1,2 еквіваленти 2-хлоро-5-етоксифенілборної кислоти та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали при 100°C протягом 20 хвил.
151	N-[6-аміно-5-[2-хлоро-5-(2-метоксиетокси)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 2$ -хлоро-5-(2-метоксиетокси)феніл	PXMC Rt = 2,83 хвил. МС m/z 402 [MH] ⁺	Спосіб Е, застосовуючи 2,1 еквіваленти 2-[2-хлоро-5-(2-метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 67) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Нагрівали при 100°C протягом 20 хвил.
152	N-[6-аміно-5-[5-	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,38	Спосіб А, застосовуючи 3-[5-флуоро-2-(3-

	флуоро-2-(3-метоксипропокси)феніл]піридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ -метилізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 5$ -флуоро-2-(3-метоксипропокси)феніл	хвил. MC 401 [MH] ⁺ m/z	метоксипропокси-феніл]-піридин-2,6-діамін (Отримання 70), 1,5 еквіваленти лутидину та 1,2 еквіваленти хлорангідриду кислоти, (1M розчин в ацетонітрилі) отриманого з 3-метил-ізоксазол-4-карбонової кислоти.
153	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(3-метоксипропокси)феніл]піридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 5$ -флуоро-2-(3-метоксипропокси)феніл	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,35 хвил. MC 400 [MH] ⁺ m/z	Спосіб А, застосовуючи 3-[5-флуоро-2-(3-метоксипропокси)-феніл]-піридин-2,6-діамін (Отримання 70), 1,5 еквіваленти лутидину та 1,15 еквіваленти хлорангідриду кислоти (1M розчин в ацетонітрилі) отримували з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти
154	N-{6-аміно-5-(2-хлоро-5-етоксифеніл)п	PXMC Rt = 3,13 хвил. MC 373 [MH] ⁺ m/z	Спосіб В, застосовуючи 1,1 еквіваленти 2-хлоро-5-етоксифенілборної кислоти, 1,5 еквіваленти цезій

	іридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ -метилізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 2$ -хлоро-5-етоксифеніл		карбонату, 0,10 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15).
155	N-{6-аміно-5-[2-(2-метоксиетокси)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 2$ -(2-метоксиетокси)феніл	PXMC Rt = 2,42 хвил. MC m/z 368 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,1 еквіваленти 2-[2-(2-метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 65), 3,0 еквіваленти калій карбонату, 0,05 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Реагенти нагрівали до 80°C в круглодонній колбі протягом 4 годин.
156	N-{6-аміно-5-[2-(3-метоксипропоксил)феніл]піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ -	PXMC(2 хвил) Rt = 1,28 хвил MC m/z 383 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-(3-метоксипропоксил)-феніл]-піридин-2,6-діамін (Отримання 73), 1,5 еквіваленти лутидину та 1,2 еквіваленти хлорангідриду кислоти (0,5М розчин в ацетонітрилі) отриманого з 3-метилізоксазол-4-карбонової

	метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 2-(3-метоксипропоксил)феніл		кислоти.
157	N-{6-аміно-5-[2-(3-метоксипропоксил)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід Ar = 2-(3-метоксипропоксил)феніл	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,26 хвил. MC m/z 382 [MH] ⁺	Спосіб А, застосовуючи 3-[2-(3-метоксипропоксил)феніл]-піридин-2,6-діамін (Отримання 73), 1,5 еквіваленти лутидину та 1,15 еквіваленти хлорангідриду кислоти (0,5М розчин в ацетонітрилі) отримували з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти
158	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(2-метоксипропоксил)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	PXMC Rt = 2,74 хвил. MC m/z 400 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 3 еквіваленти 2-[5-флуоро-2-(2-метоксипропоксил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 76), 1,2 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Реагенти

	Ar = 5-флуоро-2-(2-метоксипропоксил)феніл		нагрівали до 80°C в круглодонній колбі протягом 4 годин.
159	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(2-метоксипропоксил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 5-флуоро-2-(2-метоксипропоксил)феніл	PXMC Rt = 2,85 хвил. MC m/z 401 [MH] ⁺	Спосіб G, застосовуючи 3 еквіваленти 2-[5-флуоро-2-(2-метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 76), 0,2 еквіваленти три- <i>трет</i> -бутилфосфіну та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15).
160	N-{6-аміно-5-[2-(2-метоксипропоксил)феніл]піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід Ar = 2-(2-метоксипропо	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,25 хвил. MC m/z 382 [MH] ⁺	Спосіб B, застосовуючи 3 еквіваленти 2-[2-(2-метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 78), 1,2 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16).

	ксил)феніл		
161	<p>N-{6-аміно-5-[2-(2-метоксипропоксил)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 3$-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$Ar = 2$-(2-метоксипропоксил)феніл</p>	<p>PXMC Rt = 2,65 хвил.</p> <p>MC m/z 383 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб G, застосовуючи 3 еквіваленти 2-[2-(2-метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 78), 0,2 еквіваленти три-трет-бутилфосфіну та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15).</p>
162	<p>N-{6-аміно-5-(5-флуоро-2-пропоксифеніл)піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 3$-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$Ar = 5$-флуоро-2-пропоксифеніл</p>	<p>PXMC(2 хвил.) Rt = 1,49 хвил.</p> <p>MC m/z 371 [MH]⁺</p>	<p>Спосіб A, застосовуючи 3-(2-пропокси-5-флуорофеніл)-піридин-2,6-діамін (Отримання 51), 1,5 еквіваленти лутидину та 1,15 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти.</p>
163	N-{6-аміно-5-[5-	PXMC Rt = 3,27 хвил.	Спосіб B, застосовуючи 1,5 еквіваленти 2-[5-хлоро-2-

	хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ -метилізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 5$ -хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл	MC m/z 427 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 2,57 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).	(2,2,2-трифлуороетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 80), 2 еквіваленти цезій карбонату, 0,10 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Нагрівали до 80°C протягом 1,25 годин в круглодонній колбі. Очищали хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи дихлорметаном:метанолом 100:0 – 98:2.
164	N-{6-аміно-5-[5-хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 5$ -хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл	PXMC Rt = 3,18 хвил. MC m/z 426 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,22 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).	Спосіб В, застосовуючи 2,5 еквіваленти 2-[5-хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 80), 2 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Реагенти нагрівали до 80°C протягом 2 годин в круглодонній колбі. Очищали хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи дихлорметаном:метанолом

			100:0 – 99:1.
165	<p>N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 1$-метил-1H-піразол-5-карбоксамід</p> <p>$Ar = 5$-флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл</p>	<p>PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,44$ хвил.</p> <p>MC m/z 410 [MH]⁺</p> <p>¹H ЯМР (CDCl₃): 4,21 (q, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,00-7,10 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).</p>	<p>Спосіб В, застосовуючи 2,5 еквіваленти 2-[5-флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 82), 2 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Очищали хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи дихлорметаном: метанолом 100:0 – 99:1.</p>
166	<p>N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$R^1 = 3$-метилізоксазол-4-карбоксамід</p> <p>$Ar = 5$-флуоро-2-</p>	<p>PXMC(2 хвил.) $R_t = 1,47$ хвил.</p> <p>MC m/z 411 [MH]⁺</p> <p>¹H ЯМР (CDCl₃): 2,59 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,99-7,10 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).</p>	<p>Спосіб В, застосовуючи 2,5 еквіваленти 2-[5-флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 82), 2 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Очищали хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи дихлорметаном:</p>

	(2,2,2-трифлуороетокси)феніл		метанол 100:0 – 98 2.
167	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ -метилізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 5$ -флуоро-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)феніл	PXMC(6 хвил.) $R_t = 2,60$ хвил. МС m/z 399 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 3 еквіваленти 2-[5-флуоро-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 84), 1,1 еквіваленти цезій карбонату, 0,08 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15).
168	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)феніл]піридин-2-іл}-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід	PXMC $R_t = 2,59$ хвил. МС m/z 398 [MH] ⁺ 1H ЯМР (CDCl ₃): 2,00-2,07 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,95 (br s, 2H), 4,76-4,80 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,84-6,87 (m,	Спосіб Г, застосовуючи 2,2 еквіваленти 2-[5-флуоро-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 84), 1,1 еквіваленти натрій карбонату, 0,03 еквіваленту паладій дибензиліден-ацетону, 0,2 еквіваленти тритрет-бутилфосфіну та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду

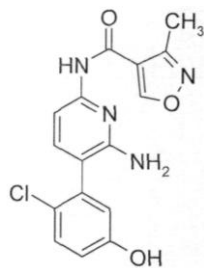
	Ar = 5-флуоро-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)феніл	1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,08 (br s, 1H).	(Отримання 16).
169	N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(2-метоксиетокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 5-флуоро-2-(2-метоксиетокси)феніл	PXMC Rt = 2,71 хвил. MC m/z 387 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,33 еквіваленти 2-[5-флуоро-2-(2-метоксиетокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 63) в діоксані з 0,02 еквіваленту [1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден](3-хлоропіридил)-паладій(II) дихлориду, 2,24 еквіваленти калій карбонату та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Нагрівали до 80°C в круглодонній колбі протягом 1 години.
170	N-{6-аміно-5-[2-хлоро-5-(2-метоксиетокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід	PXMC Rt = 2,71 хвил. MC m/z 404 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,9 еквіваленти 2-[2-хлоро-5-(2-метоксиетокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 67), 1,5 еквіваленти цезій карбонату, 0,1 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду

	карбоксамід Ar = 2-хлоро-5-(2-метоксиетокси)феніл		(Отримання 15). Нагрівали до 50°C протягом 4 годин
171	N-{6-аміно-5-[5-етокси-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід Ar = 5-етокси-2-(трифлуорометокси)феніл	PXMC Rt = 3,18 хвил. МС m/z 423 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 2 еквіваленти 5-етокси-2-трифлуорометоксифенілборної кислоти (Отримання 86) 2 еквіваленти цезій карбонату, 0,1 еквіваленту паладій тетракис-(трифеніл-фосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15). Нагрівали до 50°C протягом 2 годин
172	N-{6-аміно-5-[2-(циклопропілокси)-5-флуорофеніл]піридин-2-іл}-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід Ar = 2-	¹ H ЯМР (CDCl ₃): 0,69-0,75 (m, 4H), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,39 (br s, 2H), 4,76-4,80 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,05 (dt, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,09 (br s,	Спосіб В, застосовуючи 1,3 еквіваленти 2-(2-циклопропокси-5-флуорофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 90), 2 еквіваленти цезій карбонату, 0,05 еквіваленту паладій тетракис-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксаміду (Отримання 16). Очищали

	(циклопропілокси)-5-флуорофеніл	1H).	хроматографією на колонці зі силікагелем, елюючи дихлорметаном:метанолом 100:0 – 99:1.
173	N-(6-аміно-5-[2-(циклопропілокси)-5-флуорофеніл]піридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід $R^1 = 3$ -метилізоксазол-4-карбоксамід $Ar = 2$ -(циклопропілокси)-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 3,08 хвил. MC m/z 369 [MH] ⁺	Спосіб В, застосовуючи 1,3 еквіваленти 2-(2-циклопропокси-5-флуорофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 90), 2 еквіваленти цезій карбонату, 0,1 еквіваленту паладій тетракіс-(трифенілфосфіну) та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15).
174	N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-гідроксифеніл)-піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід $R^1 = 1$ -метил-1H-піразол-5-карбоксамід $Ar = 2$ -хлоро-5-	PXMC Rt = 2,39 хвил. MC m/z 344 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (<i>d</i> ₆ -DMCO): 3,31 (s, 3H), 5,29 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,28 (s,	Спосіб G, застосовуючи 2 еквіваленти 2-хлоро-5-гідроксифенілборної кислоти, 4 еквіваленти натрій карбонату та 1 еквівалент N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Отримання 15) в етанолі:воді 1 мл:1 мл. Твердий осад збирали фільтруванням.
	гідроксифеніл	1H).	

Приклад 175

N-[6-Аміно-5-(2-хлоро-5-гідроксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід



СПОСІБ Н

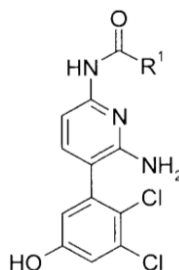
До охолодженого розчину N-[6-аміно-5-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду (Приклад 24, 0,087 г, 0,24 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додавали 1М розчин бор триброміду (0,25 мл, 0,25 ммоль) у дихлорметані. Реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Далі додавали 0,2 мл бор триброміду (0,2 ммоль), та реакцію перемішували далі протягом 3 годин при кімнатній температурі перед концентруванням у вакуумі та гасінням метанолом (5 мл). Потім реакцію концентрували у вакуумі перед розподіленням між дихлорметаном (10 мл) та

насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл). Органічний шар сушили над MgSO_4 та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 50:50 етилацетатом:гептаном, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (0,036 г, 42% вихід).

МС m/z 345 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,43 (s, 3H), 5,23 (br s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H)

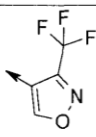
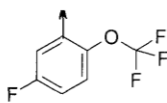
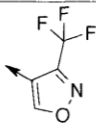
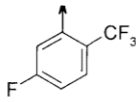
У наступних прикладах речовину загальної формули:



отримували способами, аналогічними способу Н як описано вище в прикладі 175. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

Приклад No.	Назва R ¹	Дані	Інформація про отримання
176	N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-гідроксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід R ¹ = 3-метилізоксазол-4-карбоксамід	PXMC(2 хвил.) Rt = 1,39 хвил. MC m/z 379/381 [MH] ⁺	Застосовуючи N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-3-метилізоксазол-4-карбоксамід (приклад 29), 2 еквіваленти бор триброміду та перемішування протягом 24 годин, а потім – додавання 2 еквівалентів бор триброміду та перемішування протягом 24 годин. Очищали, застосовуючи хроматографію на колонці (дихлорметан:метанол 95:5).
177	N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-гідроксифеніл)	PXMC Rt = 3,05 хвил. MC m/z	Застосовуючи N-[6-аміно-5-(2,3-дихлоро-5-метоксифеніл)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-
)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід R ¹ = 1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	378/380 [MH] ⁺	карбоксамід (приклад 7), 3 еквіваленти бор триброміду та перемішування протягом 3,5 годин, а потім – додавання 3 еквівалентів бор триброміду та перемішування протягом 3 годин. Реакцію розподіляли між дихлорметаном (10 мл) та насиченим водним розчином NaHCO ₃ (10 мл) та розділяли, застосовуючи картридж для розділення фаз. Деяка кількість твердої речовини осаджувалась, її збирали та очищали, застосовуючи препаративну ВЕРХ.

Наступні приклади можна отримувати способами, аналогічним описаним вище.

Приклад No. Назва	R ¹	Ar
178 N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід		
179 N-{6-аміно-5-[5-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл]піридин-2-іл}-3-(трифлуорометил)ізоксазол-4-карбоксамід		

Приклад 180

Кристалічна форма N-(6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду

N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід, отриманий способом, описаним у прикладі 43 b), отримували в кристалічній формі та характеризували наступними способами:

1. Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC)

2. Рентгенівська дифракція на порошку (PXRD)

3. Інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (FT-IR)

4. Раман-спектроскопія з перетворенням Фур'є (FT-Raman)

Застосовані експериментальні умови описано нижче.

DSC

Зразок N-(6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду нагрівали від 20 до 300°C при 20°C за хвилину, застосовуючи ТА-інструментарій Q1000 DSC в алюмінієвих резервуарах із кришками при продуванні азоту.

PXRD

Рентгенограму на порошку визначали, застосовуючи рентгенівський дифрактометр на порошку Bruker-AXS Ltd. D4 оснащений автоматичною заміною зразку, гоніометром тета-тета, автоматичною щільною розбіжності пучка та детектором PSD Vantec-1. Зразок для аналізу отримували розміщенням на тримачу зразку із кремнієвої пластини слабого фону. Зразок повертали при опроміненні рентгенівськими випромінюванням К-альфа₁ міді (довжина хвилі=1,5418 ангстрем) з рентгенівською трубкою, що діє при 40 кВ/40 мА. Аналізи здійснювати гоніометром, що працював у безперервному режимі протягом 0,2 секундного підрахунку на крок 0,018° протягом двох тета-діапазонів 2°-50°. Отримані піки юстирували відносно кремнієвого еталону. Піки отримували, застосовуючи програмне забезпечення Bruker-AXS Ltd. Evaluation із порогом 1 та шириною піка два тета 0,3°. Дані отримували при 21°C.

Спеціалісту зрозуміло, що відносні інтенсивності різних піків у наведеній нижче Таблиці 1 можуть змінюватися внаслідок ряду факторів, як-то, наприклад, ефекти орієнтації кристалів у рентгенівському пучку або чистоти аналізованого матеріалу, або ступень кристалізації зразку. Позиції піку також можуть зсуватися при змінах висоти зразку, але позиції піків повинні суттєво залишатися такими як визначено в наданій таблиці.

Спеціалісту також слід розуміти, що виміри при застосуванні відмінної довжини хвилі призведуть до відмінних зсувів згідно рівнянню Брега - $n\lambda = 2d\sin\theta$.

Крім того, такі зразки PXRD, генеровані застосуванням альтернативних довжин хвиль уважаються альтернативними приведеним зразкам PXRD кристалічних матеріалів заявленого винаходу, та як такі є в межах заявленого винаходу.

FT-IR

ІЧ-спектр отримували, застосовуючи спектрофотометр ThermoNicolet Avatar 360 FTIR, оснащений Smart Golden Gate™ ATR однократного відбиття (алмазний кристал ATR з оптикою цинк-селенід) та детектором d-TGS KBr. Спектр реєстрували при розділювальній здатності 2 см⁻¹ та співдодаванні 128 сканувань. Застосовували аподизацію Happ-Genzel. Оскільки FT-ІЧ-спектр записували, застосовуючи ATR однократного відбиття, виготовлення зразку було непотрібне. Застосування ATR FT-IR повинне обумовлювати, що відносні інтенсивності інфрачервоних смуг відрізняються від спостереженої оптичної густини FT-ІЧ-спектра при застосуванні диску KBr або зразків препаратів у нуйолі. Внаслідок природи ATR FT-IR смуги при нижчих хвильових числах є більш інтенсивними ніж при вищих хвильових числах. Експериментальна похибка, якщо не вказано інакше, була ±2 см⁻¹. Піки відбирали, застосовуючи програмне забезпечення ThermoNicolet Omnic 6,1a. Визначення інтенсивностей робили стосовно головної смуги в спектрі, отже, вони не є базованими на абсолютних величинах, виміряних від базової лінії. При визначенні розщеплення піків величину інтенсивності брали від базової лінії, але інтенсивність знов визначали стосовно найбільш інтенсивної смуги в спектрі.

FT-Raman

Спектр комбінаційного розсіяння отримували, застосовуючи FT-IR-спектрофотометр Bruker Vertex 70 із модулем Ram II FT-Raman, оснащеним 1064 нм лазером NdYAG та детектором LN-Germanium. Усі спектри реєстрували, застосовуючи розділення 2 см^{-1} та 4-членну аподизацію Blackman-Harris, потужність лазерного випромінювання 350 мВ та 2048 сканувань. Зразок вимірювали безпосередньо зі скляної пробірки та піддавали лазерному випромінюванню. Дані надавали як інтенсивність, як функцію зсуву частот комбінаційного розсіяння, та коректували щодо відгуку приладу та розкиду частотної залежності, застосовуючи спектр білого світла від лампи еталону, застосовуючи Bruker Raman Correct function (програмне забезпечення Bruker- OPUS 6,0). Експериментальна похибка, якщо не вказано інакше, була $\pm 2\text{ см}^{-1}$. Піки відбирали, застосовуючи програмне забезпечення ThermoNicolet Omnic 6,1a. Віднесення інтенсивності робили стосовно головної смуги в спектрі таким чином, що вони не базувалися на абсолютних величинах, визначених від базисної лінії. При визначенні розщеплення піків величину інтенсивності брали від базової

лінії, але знов інтенсивність визначали стосовно найбільш інтенсивної смуги в спектрі.

Характеристика даних

Зразок у 2,189 мг аналізували DSC як описано вище. Термограму DSC показано на Фіг. 1. На матеріалі отримано гострий ендотермічний пік при $158^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Пік при $158^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ утворюється внаслідок плавлення N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду.

Діаграма PXRD N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду показано на Фіг. 2. Головні характеристичні піки з відносною інтенсивністю більше 4% надано в таблиці 1. Унікальні 5 найбільш інтенсивних піків N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду - це кут 2-Тета (градуси): 16,6, 16,8, 23,1, 24,1 та 27,0. Похибка, асоційована із цими піками дорівнює $\pm 0,1$ градусу два тета.

Піки FT-IR показано в таблиці 2. FT-ІЧ-спектр показано на Фіг. 3. Піки FT-Raman показано в таблиці 3. FT-Raman комбінаційного розсіяння показано на Фіг. 4.

Таблиця 1 Характеристичні піки PXRD N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду

Кут 2-Тета (градуси)	Відносна інтенсивність %	Кут 2-Тета (градуси)	Відносна інтенсивність %	Кут 2-Тета (градуси)	Відносна інтенсивність %
10,4	4,2	23,1	40,6	29,0	6,2
15,3	14,5	23,7	6,5	29,9	8,1
15,6	4,4	24,1	44,8	30,2	7,5
16,6	100,0	24,5	10,7	31,7	4,4
16,8	36,1	24,7	7,1	32,8	4,8
18,5	5,3	25,1	5,8	33,5	4,0
19,7	6,9	25,6	5,7	34,2	5,2
20,1	9,0	26,1	5,4	37,7	4,1
20,6	10,8	26,6	6,2	41,0	6,4
20,8	5,1	27,0	21,8	41,5	5,7
21,5	6,3	27,3	4,3	47,0	4,9
22,7	4,2	28,7	4,4	47,3	4,8

Таблиця 2 Піки FT-IR N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду

Частоти смуг поглинання FT-IR (см ⁻¹)					
(w: слабка, m: середня, s: сильна)					
3489 w	1577 s	1287 m	1064 m	868 m	720 s
3365 m	1526 m	1246 s	1045 m	853 m	692 s
3092 w	1497 m	1214 s	998 s	827 m	683 s
2991 w	1453 s	1196 s	969 m	819 m	675 s
1684 m	1406 s	1167 s	928 m	811 m	
1671 m	1374 w	1148 s	921 m	779 s	
1618 m	1326 s	1136 s	914 m	773 s	
1595 m	1305 m	1109 s	884 m	760 s	

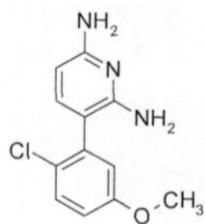
Експериментальна похибка дорівнює ± 2 см⁻¹.

Таблиця 3 Піки FT-Raman N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду

Частоти смуг поглинання FT-Raman (см ⁻¹)					
(w: слабка, m: середня, s: сильна, vs.: дуже сильна)					
3373 w	1612 vs	1297 m	921 m	633 w	370 w
3126 w	1606 s	1282 m	915 w	615 w	342 m
3084 w	1593 s	1251 m	885 w	590 w	324 w
3069 m	1578 s	1231 m	857 w	560 w	310 w
3007 w	1537 s	1165 w	826 w	527 w	288 w
2990 w	1497 m	1141 w	812 w	501 w	261 w
2941 m	1488 m	1116 w	780 w	486 w	230 w
2847 w	1442 w	1044 m	774 w	465 w	205 m
2717 w	1402 w	1000 w	749 m	447 w	170 m
2558 w	1375 w	967 w	717 w	423 w	75 vs
1679 vs	1328 vs	956 w	686 m	397 w	

Експериментальна похибка дорівнює ± 2 см⁻¹
 Наступне ілюструє отримання деяких інтермедіатів, застосованих для отримання сполук у вищенаведених прикладах

Отримання 1
 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін



1a) СПОСІБ I

До суспензії 3-йодопіридин-2,6-діаміну (Отримання 44, 2 г, 8,51 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) та воді (5 мл) додавали 2-хлоро-5-метоксифенілборну кислоту (0,793 г, 4,25 ммоль), цезій карбонат (2,77 г, 8,51 ммоль) та паладій тетракіс(трифенілфосфін) (0,123 г, 0,0125 ммоль). Реакцію очищали азотом та нагрівали при 80°C протягом 20 хвил. Потім додавали три порції паладій тетракіс(трифенілфосфіну) (0,123 г, 0,0125 ммоль) та 2-хлоро-5-метоксифенілборної кислоти (0,793 г, 4,25 ммоль) при інтервалах 20 хвил. Реакцію нагрівали при 80°C протягом 18 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад переносили в етилацетат (20 мл) та промивали насиченим водним розчином розсолу (20 мл) перед сушкою над Na_2SO_4 та концентруванням у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 50:50-100:0 етилацетатом:пентаном, що дало заголовну сполуку як коричневу піну (1,157 г, 55% вихід).

МС m/z 250 $[\text{MH}]^+$

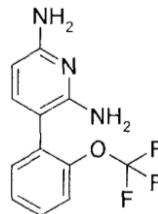
^1H ЯМР (CDCl_3) 3,79 (s, 3H), 4,23 (br s, 2H), 4,32 (br s, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (d, 1H)

1b) 3-(2-хлоро-5-метоксифеніл)піридин-2,6-діамін також можна отримувати згідно з наступним способом:

До 3-йодопіридин-2,6-діаміну (Отримання 44, 3,0 г, 12,8 ммоль), 5-метокси-2-хлорофенілборної кислоти (2,62 г, 14,0 ммоль), натрій карбонату (1,49 г, 14,0 ммоль), етанолу (15 мл), води (15 мл) та трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (175 мг, 0,19 ммоль) при температурі навколишнього середовища під атмосферою азоту додавали три-третбутилфосфін (1M в толуол, 0,574 мл, 0,574 ммоль). Коричневу суміш нагрівали з дефлегматором та втримували до завершення реакції ВЕРХ. Реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища, та етанол видаляли вакуумною перегонкою. Потім додавали 2-метилтетрагидрофуран (30 мл) та двофазову суміш фільтрували на arboce TM, екстрагували насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом (20 мл) та розділяли. Органічний шар екстрагували п'ять разів 10% маса в об'ємі лимонною кислотою (20 мл), потім до комбінованих водних шарів додавали 2-метилтетрагидрофуран (30 мл), потім - 5M натрій гідроксид до отримання $\text{pH} > 10$. Шари розділяли та верхній органічний шар концентрували до сухого стану у вакуумі, отримуючи продукт як бежеву тверду речовину 2,90 г (91% вихід).

Отримання 2

3-[2-(Трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін



2a) Суспензію 3-йодопіридин-2,6-діаміну в 1,4-діоксані (4 мл) та воді (2 мл) обробляли як у способі I, отриманні 1, у малій герметизованій реакційній посудині (Reacti-vialTM), застосовуючи 1,4 еквіваленти 2-(трифлуорометокси)фенілборної кислоти, 1 еквівалент цезій карбонату та 0,07 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Каталізатор додавали при 75°C та реакцію перемішували протягом 5 годин. Потім додавали 0,035 еквіваленту каталізатору, 0,6 еквіваленту борної кислоти та 0,6 еквіваленту цезій карбонату та перемішували протягом 1,5 години.

PXMC Rt=1,58 хвил

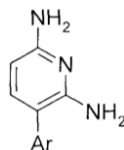
МС m/z 270 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 4,87 (br s, 2H), 5,55 (br s, 2H), 5,78 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,33-7,64 (m, 3H)

2b) 3-[2-(Трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діамін також можна отримувати згідно з наступним способом:

До суспензії 3-йодопіридин-2,6-діаміну (5 г, 21 ммоль), 2-(трифлуорометокси)фенілборної кислоти (4,82 г, 23 ммоль) та натрій карбонату (2,48 г, 23 ммоль) в етанолі (25 мл) та воді (25 мл) додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,292 г, 0,319 ммоль), а потім - три-третбутилфосфін (1M розчин в толуолі, 0,957 мл, 0,957 ммоль). Реакцію нагрівали до 78°C протягом 16 годин перед охолодженням до кімнатної температури та додаванням ізопропілацетату (50 мл). Двофазну суміш фільтрували через arboce TM, та корж фільтру промивали ізопропілацетатом (2x25 мл). Шари розділяли та органічну фазу промивали половиною насиченого водного розчину натрій гідрогенкарбонату (50 мл) та водою (2x25 мл) перед концентруванням у вакуумі. Під час концентрування додавали толуол (2x25 мл), та випаровування продовжували до сухого стану. Сирий осад очищали, застосовуючи хроматографію на колонці із силікагелем (biotage TM), елюючи ізопропанолом:толуолом 5:95, що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 90%.

Наступні препарати загальної формули:



отримували способами, аналогічними способом I, як описано для Отримання 1 вище. Якщо не

вказано інакше, деталі отримання є такими як

описано в способі, що в посиланні.

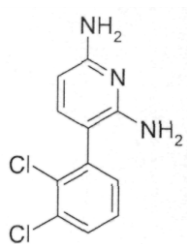
Отримання No. Назва	Ar	Дані	Інформація про отримання
3 3-(2-хлоро-5-флуорофеніл)п іридин-2,6-діамін	2-хлоро-5-флуорофеніл	PXMC Rt = 1,77 хвил. МС m/z 238 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,15 (br s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,98-7,20 (m, 3H), 7,45 (m, 1H)	Застосовуючи 1,3 еквіваленти 2-хлоро-5-флуорофенілборної кислоти та 0,08 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Каталізатор додавали при 80°C. Очищали обробкою диетилетером.
4 3-(2,5-Дихлоро-3-метоксифеніл)п іридин-2,6-діамін	2,5-дихлоро-3-метоксифеніл	PXMC Rt = 1,94 хвил. МС m/z 284 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -DMCO): 3,88 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,14 (s, 1H)	Виконували в малій герметизованій реакційній посудині (Reacti-vial TM) застосовуючи 2 еквіваленти 2-(2,5-дихлоро-3-метокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (Отримання 26) та 0,07 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Очищали обробкою в диетилетері:гептані.
5 3-(2-Хлорофеніл)п идин-2,6-діамін	2-хлорофеніл	PXMC Rt = 1,68 хвил. МС m/z 220 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,15 (br s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 5,99 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22-7,37 (m, 3H), 7,49 (d, 1H)	Застосовуючи 1,2 еквіваленти 2-хлорофенілборної кислоти та 0,08 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Каталізатор додавали при 80°C. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 80:20 – 100:0 етилацетатом:гептаном.

6 3-(2,3,5- Трихлорофеніл)піридин-2,6- діамін	2,3,5- трихлорофеніл	МС m/z 289 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -ДМСО): 5,15 (br s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)	Застосовуючи 2,3,5- трихлорофенілборну кислоту, 1,5 еквіваленти цезій карбонату та 0,1 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Каталізатор додавали при 75°C. Реакцію перемішували протягом 22 годин при 75°C Потім додавали 0,003 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну) та перемішували при 75°C протягом 18 годин. Очищали перекристалізацією з толуолу.
7 3-(2,5- Дихлорофеніл) піридин-2,6- діамін	2,5- дихлорофеніл	МС m/z 254 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,23 (br s, 2H), 4,34 (br s, 2H), 6,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, 1H)	Застосовуючи 2,5- дихлорофенілборну кислоту.
8 3-(2,3- Дихлоро-5- метоксифеніл)п іридин-2,6- діамін	2,3- дихлоро-5- метоксифеніл	PXMC Rt = 0,53 хвил. МС m/z 284 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -ДМСО): 3,8 (s, 3H), 5,0 (br s, 2H), 5,55 (br s 2H), 5,75 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,2 (d, 1H)	Застосовуючи 1,35 еквіваленти 2-(2,3-дихлоро-5- метокси-феніл)-4,4,5,5- тетраметил- [1,3,2]діоксаборолану (Отримання 24) та 0,08 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 3 годин.

9 3-(3,5- Дихлорофеніл) піридин-2,6- діамін	3,5- дихлорофеніл	МС m/z 254 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -ДМСО): 5,3 (br s, 2H), 5,65 (br s, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (m, 3H)	Застосовуючи 3,5- дихлорофенілборну кислоту, 2,3 еквіваленти цезій карбонату та 0,1 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Реакцію перемішували при 80°C протягом 2 годин. Очищали хроматографією на колониці із силікагелем, елюючи 50:50 – 65:35 етилацетатом:гептаном
10 3-(2,4- Дихлорофеніл) піридин-2,6- діамін	2,4- дихлорофеніл	PXMC R t= 5,88 хвил. МС m/z 254 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (d ₆ -ДМСО): 5,00 (br s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,64 (d, 1H)	Застосовуючи 1,5 еквіваленти 2,4- дихлорофенілборної кислоти, 1,2 еквіваленти цезій карбонату та 0,01 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Реакцію перемішували при 80°C протягом 16 годин.
11 3-[2- хлоро-5- (трифлуоромет окси)феніл]піри дин-2,6-діамін	2-хлоро-5- (трифлуоромето кси)феніл	PXMC Rt = 1,04 хвил. МС m/z 304 [MH] ⁺ ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,18 (br s, 2H), 4,33 (br s, 2H), 6,02 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,52 (d, 1H) Структуру	Застосовуючи 1,5 еквіваленти 2-хлоро-5- (трифлуорометокси)фенілбор ної кислоти, 1,08 еквіваленти цезій карбонату та 0,08 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Перемішували протягом 2 годин. Очищали хроматографією на колониці із силікагелем, елюючи 60:40 – 20:80 гептаном:етилацетатом,

		підтверджували способами ЯМР gHSQC (Homonuclear Single Quantum Coherence)	а потім – обробкою т-бутил метил-етером.
12 3-[5- хлоро-2- (трифлуоромет окси)феніл]піри дин-2,6-діамін	5-хлоро-2- (трифлуоромето кси)феніл	¹ H ЯМР (CDCl ₃): 4,21 (br s, 2H), 4,33 (br s, 2H), 6,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,41 (s, 1H)	Виконували в малій герметизованій реакційній посудині (Reacti-vial TM), застосовуючи 2,44 еквіваленти суміші 5-хлоро-2- (трифлуорометокси)фенілбор ної кислоти та її відповідного регіоізомеру, 2-хлоро-5- (трифлуорометокси)фенілбор ної кислоти (Отримання 35), 1,1 еквіваленти цезій карбонату та 0,08 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну) Каталізатор додавали при 75°C. Перемішували протягом 4,5 годин Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 70:30 – 40:60 гептаном:етилацетатом. Регіоізомери розділяли
13 3-[2- Флуоро-5- (трифлуоромет окси)феніл]піри дин-2,6-діамін	2-флуоро- 5- (трифлуоромето кси)феніл	¹ H ЯМР (d ₆ -DMCO): 5,18 (br s, 2H), 5,67 (br s, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H) Структуру	Застосовуючи 2,6 еквіваленти 2-флуоро-5- (трифлуорометокси)феніл борної кислоти (Отримання 36), 1,1 еквіваленти цезій карбонату та 0,078 еквіваленту паладій тетракіс(трифенілфосфіну). Каталізатор додавали при
		підтверджували способами ЯМР gHSQC (Homonuclear Одиничн Quantum Coherence).	75°C. Перемішували протягом 4 годин. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 65:35 – 25:75 гептаном:етилацетатом.

Отримання 14 3-(2,3-Дихлорофеніл)піридин-
2,6-діамін



До суспензії 3-бромопіридин-2,6-діаміну (0,376 г, 2,00 ммоль) в 1,4-діоксані (12 мл) та воді (6 мл) додавали 2,3-дихлорофенілборну кислоту (0,573 г, 3,00 ммоль), калій карбонат (0,552 г, 4,00 ммоль) та паладій тетракіс(трифенілфосфін) (0,115 г, 0,01 ммоль). Реакцію очищали азотом та нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Потім додавали паладій тетракіс(трифенілфосфін) (0,115 г, 0,01 ммоль) та 2,3-дихлорофенілборну кислоту (0,573 г, 3,00 ммоль), і реакцію далі нагрівали при 80°C протягом 18 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад переносили в етилацетат (20 мл) та промивали насиченим водним розчином K_2CO_3 перед сушкою над $MgSO_4$ та концентруванням у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 99:1 дихлорметаном:метанолом, потім перекристалізовували з толуолу, що дало заголовну сполуку (0,180 г, 35% вихід).

Точка плавлення 170-172°C

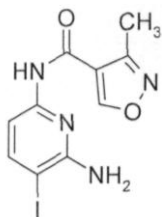
PXMC Rt=0,97 хвил.

МС m/z 254 [MH]⁺

¹H ЯМР (d_6 -ДМСО): 5,00 (br s, 2H), 5,60 (br s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,55 (d, 1H)

Отримання 15

N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-3-метилізоксазол-4-карбоксамід



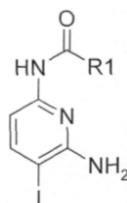
СПОСІБ J

До суспензії 3-метилізоксазол-4-карбонової кислоти (0,400 г, 3,15 ммоль) у тіонілхлориді (15 мл, 3,15 ммоль) додавали дві краплі диметилформаміду. Реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакцію концентрували у вакуумі та азеотропували дихлорметаном (10 мл). Осад розчиняли в CH_3CN для отримання 0,25 М розчину. Додавали 7,12 мл 0,25 М розчину хлорангідриду кислоти (1,78 ммоль) в CH_3CN до охолодженого розчину 3-йодо-піридин-2,6-діаміну (Отримання 44, 0,380 г, 1,62 ммоль) та лутидину (0,272 мл, 2,43 ммоль) в CH_3CN (20 мл). Реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 24 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад переносили в етилацетат та промивали водою перед сушкою над Na_2SO_4 та концентруванням у вакуумі. Осад обробляли дихлорметаном, що дало заголовну сполуку (0,258 г, 46% вихід).

¹H ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,39 (s, 3H), 5,83 (br s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,43 (s, 1H)

Структуру підтверджували способами ЯМР NOESY (Nuclear Overhauser Effect).

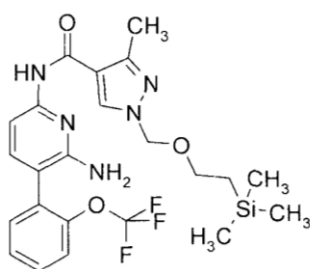
Наступні препарати загальної формули:



отримували способами, аналогічними способу J, як описано для Отримання 15 вище. Якщо не вказано інакше, деталі отримання є такими як описано в способі, що в посиланні.

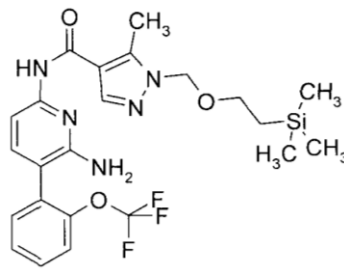
Отриман ня No. Назва	R1	Дані	Інформація про отримання
16 N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід	1-метил-1H-піразол-5-іл	^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 4,06 (s, 3H), 5,84 (br s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 10,32 (br s, 1H)	Застосовуючи 1,75 еквіваленти лутидину та 1,4 еквіваленти хлорангідриду кислоти, отриманого з 1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти.
17 N-(6-аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-етил-1H-піразол-5-карбоксамід	1-етил-1H-піразол-5-іл	PXMC Rt = 1,03 хвил. MC m/z 358 [MH] ⁺ ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,31 (t, 3H), 4,50 (q, 2H), 5,84 (br s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 10,31 (br s, 1H)	Спосіб G, застосовуючи 1,75 еквіваленти лутидину та 1 еквівалент хлорангідриду кислоти, отриманий з 1-етил-1H-піразол-5-карбонової кислоти. Хлорангідрид кислоти отримували, застосовуючи оксалілхлорид при кімнатній температурі протягом 7 годин. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 65:35 – 60:30 гептаном:етилацетатом.

Отримання 18
N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метил-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-4-



Оксалілхлорид (0,120 мл, 1,37 ммоль) додавали до розчину 3-метил-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-4-карбонової кислоти та 3-метил-2-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-4-карбонової кислоти (Отримання 19 як суміш регіоізомерів, 0,320 г, 1,25 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Додавали одну краплю диметилформаміду, та реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та азеотропували з дихлорметаном. Для отримання 1М розчину осад розчиняли в 1,67 мл CH_3CN . Додавали 0,1 мл 1М розчину хлорангідриду кислоти (1,1 ммоль) до

карбоксамід та N-(6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл)-3-метил-2-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-4-карбоксамід



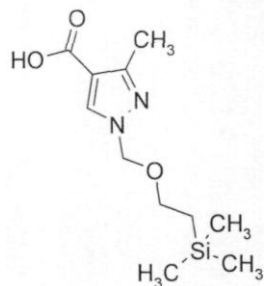
розчину 3-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2,6-діаміну (Отримання 2, 0,2 г, 0,743 ммоль) та лутидину (0,133 мл, 1,19 ммоль) в CH_3CN (10 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім концентрували у вакуумі та розподіляли між дихлорметаном та водою. Шари розділяли, застосовуючи картридж для розділення фаз, та органічний шар концентрували у вакуумі. Осад очищали, застосовуючи хроматографію на колонці із силікагелем, елюючи 66:33 етилацетатом:гептаном, що дало заголовні сполуки як суміш регіоізомерів N1 та N2 (0,1 г, 27% вихід).

Регіоізомери не розділяли.

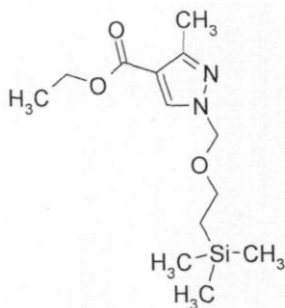
PXMC Rt=1,71-1,74 (два піки, один для кожного регіоізомеру)

МС m/z 508 [MH]⁺

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 0,0 (d, 9H), 0,84 (m, 2H), 2,41 (s, 1,6H), 2,60 (s, 1,4H), 3,60 (m, 2H), 5,31 (br s, 2H), 5,37 (s, 1,1H), 5,47 (s, 0,9H), 7,30 (m, 1H),



До розчину етил 3-метил-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-4-карбоксилату та етил 3-метил-2-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (Отримання 20 як суміш регіоізомерів, 0,526 г, 1,85 ммоль) у метанолі (10 мл) та вод (5 мл) додавали літій гідроксид (0,233 г, 5,55 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин перед концентруванням у вакуумі. Олійний осад підкислювали 2N водною HCl та негайно екстрагували в етилацетат. Органічний екстракт сушили над MgSO₄ та концентрували у вакуумі, що дало заголовні спо-



До розчину етил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату (Отримання 21, 1 г, 6,48 ммоль) у тетрагідрофурані (ТГФ, 10 мл) додавали натрій гідрид (0,285 г, 7,14 ммоль), та реакцію перемішували протягом 10 хвил. Додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (1,190 г, 7,14 ммоль), та реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили водою (20 мл) та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт сушили над MgSO₄ та концентрували у вакуумі, що дало заголовні сполуки як суміш регіоізомерів N1 та N2 (1,57 г, 85% вихід).

Регіоізомери не розділяли.

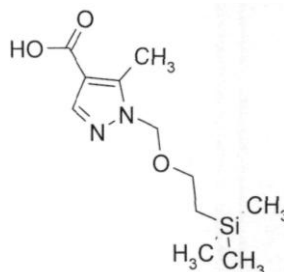
¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 0,01 (в, 9H), 0,89 (t, 2H), 1,23 (m, 3H), 2,40 (s, 2H), 2,56 (s, 1H), 3,58 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 5,40 (в, 1H), 5,51 (s, 1H), 7,87 (8, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H)

Отримання 21

7,4-7,6 (m, 5H), 8,28 (s, 0,4H), 8,70 (s, 0,6H), 9,87 (s, 0,4H), 9,92 (s, 0,6H)

Отримання 19

3-Метил-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-4-карбонова кислота та 3-метил-2-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-4-карбонова кислота



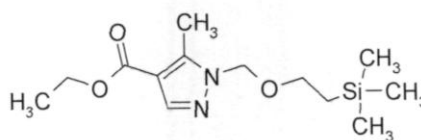
луки як суміш регіоізомерів N1 та N2 (0,320 г, 68% вихід). Регіоізомери не розділяли.

МС m/z 255 [MH]⁺

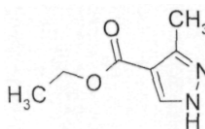
¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 0,01 (s, 9H), 0,87 (t, 2H), 2,37 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 3,3 (br s, 1H), 3,57 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 7,80 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H)

Отримання 20

Етил 3-метил-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-4-карбоксилат та етил 3-метил-2-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-4-карбоксилат



Етил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

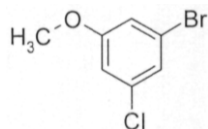


До розчину 3-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (2,986 г, 23,68 ммоль) в етанолі (20 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (1 мл). Реакцію нагрівали з дефлегматором протягом 6 годин, охолоджували до кімнатної температури, і потім заливали в насичений водний розчин NaHCO₃. Суміш екстрагували дихлорметаном (3x50 мл), потім комбіновані органічні екстракти сушили над MgSO₄ та концентрували у вакуумі. Продукт кристалізувався при стоянні (2,105 г, 58% вихід).

MCm/z 155[MH]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃): 1,36 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 8,00 (s, 1H), 9,22 (brs, 1H)

Отримання 22

1-Бromo-3-хлоро-5-метоксибензол



До розчину 1-бromo-3-хлоро-5-флуоробензолу (25 г, 120 ммоль) у метанолі (800 мл) додавали натрій метоксид (64 г, 1180 ммоль). Реакцію нагрівали з дефлегматором протягом 9 діб. Потім реакцію концентрували у вакуумі до одної п'ятої об'єму (150 мл), охолоджували та додавали воду (1000 мл). Суміш екстрагували диетилетером (3x150 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (2x100 мл), сушили над Na₂SO₄ та випарювали, що дало заголовну сполуку (24,6 г).

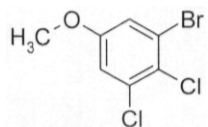
¹H ЯМР (CDCl₃): 3,80 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H)

GCMS Rt=3,86 хвил.

MC m/z 222 [MH]⁺

Отримання 23

1-Бromo-2,3-дихлоро-5-метоксибензол



1-Бromo-3-хлоро-5-метоксибензол (Отримання 22, 6,0 г, 27 ммоль) та трихлороізоціанурову кислоту (2,3 г, 9,9 ммоль) перемішували в диметилформаміді (100 мл) при 50°C протягом 3 годин. Додавали N-гептан, та суміш фільтрували для видалення нерозчинних домішок. Суміш потім концентрували у вакуумі та осад очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 90:10 гептаном:етилацетатом, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (5,0 г).

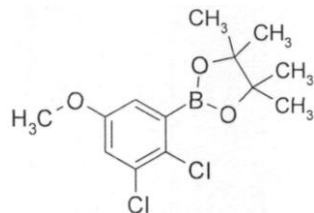
¹H ЯМР (CDCl₃): 3,80 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (s, 1H)

GCMS Rt=4,60 хвил.

MC m/z 256 [MH]⁺

Отримання 24

2,(2,3-Дихлоро-5-метокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан



1-Бromo-2,3-дихлоро-5-метоксибензол (Отримання 23, 1,3 г, 5,1 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (1,4 г, 5,6 ммоль), калій аце-

тат (1,5 г, 15 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій (II) (0,37 г, 0,51 ммоль) комбінували та перемішували в диметилсульфоксиді (10 мл) протягом 5 годин при 83°C в герметизованій посудині. Потім суміш заливали у лід та екстрагували диетилетером. Органічний екстракт сушили та випарювали. Осад перемішували в n-гептані, фільтрували та випарювали. Цю реакцію робили три рази, та сирий матеріал комбінували, очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 90:10 гептаном:етилацетатом, що дало заголовну сполуку як жовту олію (3,1 г).

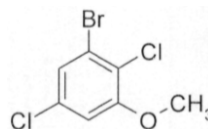
¹H ЯМР (CDCl₃): 1,40 (s, 12H), 3,80 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H)

GCMS Rt=5,78 хвил.

MC m/z 304 [MH]⁺

Отримання 25

1-Бromo-2,5-дихлоро-3-метоксибензол



1-Бromo-2,5-дихлоро-3-флуоробензол (40 г, 160 ммоль) та натрій метоксид (44,3 г, 820 ммоль) перемішували у метанолі (500 мл) з дефлегмацією протягом 16 годин. Реакцію охолоджували до температури навколишнього середовища, потім гасили водою (500 мл). Суміш екстрагували диетилетером (3x300 мл), сушили над Na₂SO₄ та випарювали, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (40 г).

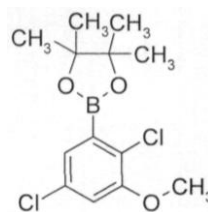
¹H ЯМР (CDCl₃): 3,90 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,26 (d, 1H)

GCMS Rt=4,58 хвил.

MC m/z 256 [MH]⁺

Отримання 26

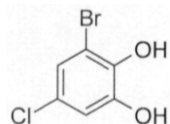
2-(2,5-Дихлоро-3-метокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан



1-Бromo-2,5-дихлоро-3-метоксибензол (Отримання 25, 10 г, 39 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (10,9 г, 43 ммоль), калій ацетат (11,5 г, 117 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій (II) (2,8 г, 4,0 ммоль) комбінували та перемішували в диметилсульфоксиді (100 мл). Реакційну колбу очищали азотом протягом 5 хвил. перед нагріванням до 80°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували та концентрували у вакуумі. Осад розподіляли між водою (500 мл) та дихлорметаном (3x200 мл). Органічні екстракти промивали розсолем (300 мл), сушили над Na₂SO₄ та випарювали, що дало темну олію. Осад розчиняли в

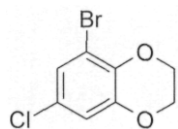
диетилетері (200 мл) та фільтрували через корж із кремнезему, що дало зелену олію. Це очищали, застосовуючи хроматографію на колонці із силікагелем, елюючи 88:12 гептаном:диетилетером, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (5,6 г).

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,40 (s, 12H), 3,89 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,20 (s, 1H)
GCMS Rt=5,75 хвил.
МС m/z 304 [MH]⁺
Отримання 27
3-Бromo-5-хлоро-бензол-1,2-діол



До перемішуваної суспензії 3-бromo-5-хлоро-2-гідроксibenзальдегіду (49,5 г, 0,21 моль) в 0,5N водному NaOH (500 мл, 250 ммоль) при 40°C додавали краплями гідроген пероксид (21,4 г 35% водного розчину, 220 ммоль) за 15 хвил., та отриману суміш перемішували протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли 1N водним NaOH (200 мл) та промивали диетилетером (3x300 мл). Водний шар підкислювали концентрованою HCl до pH 2 та екстрагували диетилетером (3x200 мл). Органічні екстракти комбінували, промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як червону/коричневу тверду речовину (46,0 г, 99% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3): 5,40 (s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,05 (d, 1H)
МС m/z 224 [MH]⁺
Точка плавлення 71-73°C
Отримання 28
5-Бromo-7-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксан



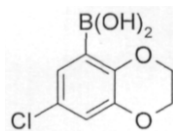
До розчину 1,2-диброметану (1,44 мл, 16 ммоль) та тетрабутиламоній броміду (96 мг, 2,5 моль %) у воді (8 мл) з дефлегмацією під азотом додавали суміш 3-бromo-5-хлоро-бензол-1,2-діолу (Отримання 27, 2,68 г, 12 ммоль) та NaOH (1,06 г, 26,2 ммоль) у воді (10 мл) за 4 години, та отриману суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли водою (100 мл). Суміш екстрагували диетилетером (3x100 мл), та комбіновані органічні екстракти концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією, елюючи 90:10 пентаном:дихлорметаном, дало заголовну сполуку як жовту олію, котра кристалізувалася при стоянні до жовтої твердої речовини (1,78 г, 60% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3): 4,27 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,10 (d, 1H)

Точка плавлення 56,5-58,0°C

Отримання 29

(7-Хлоро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)борна кислота



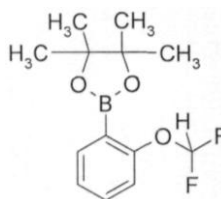
До перемішуваного розчину 5-бromo-7-хлоро-2,3-дигідро-ензо[1,4]діоксину (Отримання 28, 1,5 г, 6 ммоль) у сухому Et_2O (45 мл) під азотом при -70°C додавали н-бутиллітій (2,63 мл 2,5M розчину в гексані, 6,6 ммоль), та отриману суміш перемішували протягом 1 години. Потім додавали триметилборат (0,92 мл, 8 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний NH_4Cl (60 мл), та водний шар екстрагували диетилетером (3x100 мл). Комбіновані органічні екстракти концентрували у вакуумі. Осад переносили в 1M водний NaOH та промивали диетилетером (100 мл). Потім водний шар підкислювали 2N водною HCl (pH 2) та екстрагували диетилетером (3x100 мл). Органічні екстракти комбінували, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (1,12 г, 87% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3): 4,30 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 5,62 (2H, s), 6,99 (d, 1H), 7,37 (d, 1H)

Точка плавлення 125-127°C

Отримання 30

2-[2-(Дифлуорометокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

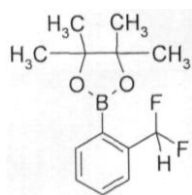


1-Бromo-2-дифлуорометоксибензол (0,5 г, 2 ммоль), біс(пінаcolato)дйбор (0,854 г, 3,36 ммоль), калій ацетат (0,88 г, 8,97 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій (II) (0,0916 г, 0,112 ммоль) комбінували та перемішували в диметилформаміді (12 мл). Реакційну колбу очищали азотом протягом 5 хвил. перед нагріванням до 70°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували та концентрували у вакуумі. Осад розподіляли між етилацетатом та насиченим водним розчином розсолу перед сушкою над Na_2SO_4 та концентруванням у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку (1,15 г).

МС m/z 271 [MH]⁺

Отримання 31

2-[2-(Дифлуорометил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

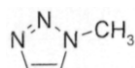


1-Бромо-2-дифлуорометилбензол (2,5 г, 12 ммоль), біс(пінаcolato)дифтор (3,47 г, 13,6 ммоль), калій ацетат (3,56 г, 36,2 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій (II) (0,884 г, 121 ммоль) комбінували та перемішували в диметилсульфоксиді (25 мл). Реакційну колбу очищали азотом протягом 5 хвил. перед нагріванням до 80°C протягом 10 годин. Суміш охолоджували та розподіляли між диетилетером та водою. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, потім органічний екстракт сушили над MgSO_4 та концентрували у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку.

Структуру перевіряли на наступній стадії синтезу.

Отримання 32

1-Метил-1H-1,2,3-триазол

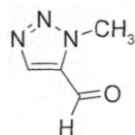


Натрій метоксид, отриманий із натрію (1,8 г, 79,8 ммоль) та метанолу (30 мл), додавали до охолодженого розчину 1H-1,2,3-триазолу (5 г, 72,5 ммоль) та перемішували при 0°C протягом 30 хвил. Потім краплями додавали йодметан (5 мл, 79,8 ммоль), та реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 24 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та осад розподіляли між дихлорметаном та 1M водним NaOH . Органічний екстракт сушили над MgSO_4 та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як жовту олію (2,5 г, 42% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3): 4,11 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H)

Отримання 33

1-Метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегід



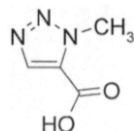
До розчину 1-метил-1H-1,2,3-триазолу (Отримання 32, 0,1 г, 1,2 ммоль) у тетрагідрофурані (ТГФ, 10 мл) при -78°C краплями додавали 1,6 M н-бутил літій (0,9 мл, 1,4 ммоль), підтримуючи температуру нижче -60°C. Реакцію перемішували при -78°C протягом 30 хвил., потім додавали диметилформамід (0,14 мл, 1,8 ммоль). Реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Реакцію гасили водою та екстрагували етилацетатом (3x10 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали водою (3x10 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували у вакуумі. Осад очищали хроматографією

на колонці із силікагелем, елюючи 95:5-100:0 дихлорметаном:метанолом, що дало заголовну сполуку як жовту олію (0,04 г, 30% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3): 4,10 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 9,55 (s, 1H)

Отримання 34

1-Метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота



До розчину 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегіду (Отримання 33, 5 г, 45 ммоль) та натрій гідроксиду (8,59 г, 215 ммоль) у воді (120 мл) при 15°C додавали краплями розчин калій перманганату (5,83 г, 36,9 ммоль) у воді (120 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. і потім нагрівали з дефлегматором протягом 1 години. Реакцію фільтрували та фільтрат підкислювали до pH 3 концентрованою HCl перед екстрагуванням етилацетатом (3x100 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водним розсолем, сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку.

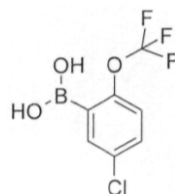
PXMC Rt=1,72 хвил.

MCm/z 128[MH]⁺

^1H ЯМР ($d_4\text{-CD}_3\text{OD}$): 4,31 (s, 3H), 8,14 (s, 1H)

Отримання 35

[5-Хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]борна кислота



Бор трифлуорид етерат (0,415 мл, 3,56 ммоль) та триметилборат (0,794 мл, 7,12 ммоль) перемішували в диетилетері (10 мл) протягом 10 хвил. для утворення диметоксифлуороборану на місці. До розчину 4-хлоро(трифлуорометокси)бензолу (2,0 г, 10,18 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (ТГФ, 30 мл) при -78°C додавали етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA, 1,24 г, 10,7 ммоль), а потім - 1,3 M розчин сек-бутиллітію в циклогексані (7,63 мл, 10,7 ммоль), і реакцію перемішували протягом 2 годин під азотом, потім до цієї реакційної суміші при -78°C краплями додавали раніше утворену суміш диметоксифлуороборану. Реакцію перемішували при -78°C протягом 30 хвил., нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвил., та потім гасили водою (10 мл). Реакційну суміш екстрагували диетилетером (4x50 мл). Комбіновані органічні екстракти сушили над MgSO_4 та концентрували у вакуумі. Для очищення осад розчиняли в диетилетері (10 мл) та промивали водним

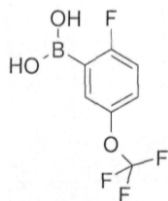
розчином 10% NaOH (50 мл). Водний шар підкислювали та екстрагували етилацетатом (3x40 мл). Комбіновані екстракти етилацетату сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі, що дало суміш заголовної сполуки та її відповідного регіоізомеру як білу тверду речовину (0,862 г).

PXMC Rt=1,42 хвил.

МС m/z 239 [M]⁺

Отримання 36

[2-Флуоро-5-(трифлуорометокси)феніл]борна кислота



Бор трифлуорид етерат (0,453 мл, 3,89 ммоль) та триметилборат (0,867 мл, 7,77 ммоль) перемішували в безводному тетрагідрофурані (ТГФ, 10 мл) протягом 10 хвил. для утворення диметоксифлуороборану на місці.

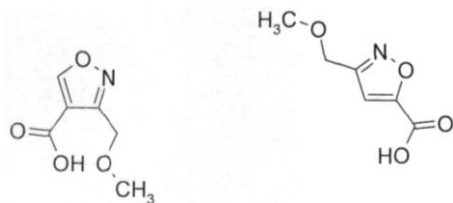
До розчину 4-флуоро(трифлуорометокси)бензолу (2,0 г, 11,1 ммоль) у сухому ТГФ (30 мл) при -78°C додавали етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA, 1,36 г, 11,7 ммоль), а потім - 1,4 М розчин сек-бутиллітію в циклогексані (8,33 мл, 11,7 ммоль), і реакцію перемішували протягом 2 годин під азотом. До цієї реакційної суміші при -78°C, потім краплями додавали раніше утворену суміш диметоксифлуороборану. Реакцію перемішували при -78°C протягом 30 хвил., нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвил., та потім гасили водою (10 мл). Об'єм реакційної суміші зменшували у вакуумі, потім осад розчиняли в диетилетері (10 мл) та промивали водним розчином 10% NaOH (50 мл). Водний шар підкислювали та екстрагували етилацетатом (3x40 мл). Комбіновані екстракти етилацетату сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як одиничний регіоізомер (1,51 г).

PXMC Rt=1,38 хвил.

МС m/z 223 [M]⁺

Отримання 37

3-(Метоксиметил)ізоксазол-4-карбонова кислота та 3-(метоксиметил)ізоксазол-5-карбонова кислота



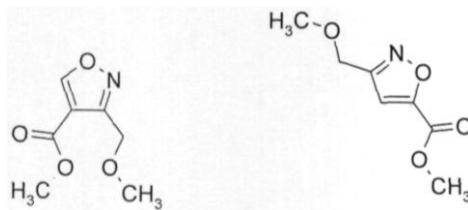
До розчину 3-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоної кислоти метил-естеру та 3-(метоксиметил)ізоксазол-5-карбоної кислоти метил-естеру, отриманої як суміш регіоізомерів ізоксазолу (Отримання 38, 2,0 г, 2,3 ммоль) в 1,4-

діоксані (20 мл), додавали водний розчин натрій гідроксиду (0,5 г, 12,5 ммоль в 5 мл води), та реакцію енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію концентрували у вакуумі, та осад розподіляли між *m*-бутилметил-етером (80 мл) та водою (30 мл). Водний шар відокремлювали та підкислювали концентрованою хлоридною кислотою перед екстрагуванням *m*-бутилметил-етером. Органічний шар потім сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, що дало 1:5 суміш регіоізомерів. Тверду речовину розчиняли в теплому *m*-бутилметил-етері (10 мл) та додавали гептан (10 мл). Перекристалізовані розчини концентрували у вакуумі, що дало суміш регіоізомерів ізоксазолу, збагачених бажаним продуктом, що дало співвідношення 1:3 (0,3 г, 16% вихід).

¹H ЯМР ($CDCl_3$): 3,36 (s, 2,25H), 3,45 (s, 0,75H), 4,55 (s, 1,5H), 4,75 (s, 0,5H), 7,04 (s, 0,75H), 8,96 (s, 0,25H)

Отримання 38

3-(Метоксиметил)ізоксазол-4-карбоної кислоти метил-естер та 3-(метоксиметил)ізоксазол-5-карбоної кислоти метил-естер

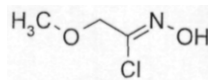


До охолодженого розчину N-гідрокси-2-метоксиетанімідоіл хлориду (Отримання 39, 2,0 г, 16,19 ммоль) та метилпропіолату (3 мл, 33,0 ммоль) у толуолі (20 мл) додавали краплями діізопропілетиламін (3 мл, 17,0 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додавали *m*-бутилметил-етер (50 мл) і воду (50 мл), та pH водного шару регулювали до pH 1-2 2М хлоридною кислотою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, що дало заголовні сполуки як нероздільну суміш регіоізомерів ізоксазолу (2,0 г, 72% вихід).

¹H ЯМР ($CDCl_3$): 3,41 (s, 2,55H), 3,48 (s, 0,45H), 3,89 (s, 2,55H), 3,98 (s, 0,45H), 4,59 (s, 1,7H), 4,79 (s, 0,3H), 7,06 (s, 0,84H), 8,90 (s, 0,15H)

Отримання 39

N-Гідрокси-2-метоксиетанімідоіл хлорид



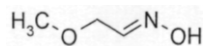
До охолодженого розчину метоксіяцетальдегідоксиму (Отримання 40, 1,5 г, 16,84 ммоль) у диметилформаміді (7 мл) додавали N-хлоросукцинімід (2,3 г, 17,22 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію концентрували у вакуумі, та осад розподіляли між *m*-бутилметил-етером (100 мл) та водою (50 мл). Органічний шар суши-

ли над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (2,0 г, 96% вихід)

^1H ЯМР (CDCl_3): 3,4 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 8,61 (br s, 1H)

Отримання 40

Метоксіяцетальдегідоксим

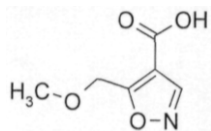


До розчину метоксіяцетальдегід диметилацеталю (5 г, 41,63 ммоль) у метанолі (20 мл) додавали розчин гідроксиламін гідрохлориду (2,9 г, 41,73 ммоль) у воді (10 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакції потім додавали водний розчин натрій гідроксиду (1,67 г, 41,6 ммоль в 10 мл вод) і перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Метанол видаляли у вакуумі та суміш підкислювали концентрованою хлоридною кислотою до pH 5-6 перед екстрагуванням т-бутилметил-етером, сушкою над Na_2SO_4 та концентруванням у вакуумі, що дало заголовну сполуку як 1,5:1 суміш ізомерів E/Z (2,64 г, 71% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3): 3,4 (m, 3H), 4,05 (d, 1,2H), 4,3 (d, 0,8H), 6,9 (t, 0,4H), 7,5 (t, 0,6H), 8,55 (br s, 0,6H), 8,85 (br s, 0,4H)

Отримання 41

5-(Метоксиметил)ізоксазол-4-карбонова кислота



Метил 5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксилат (Отримання 42, 1,8 г, 11 ммоль) перемішували в 1:1:1 суміші концентрованої хлоридної кислоти (2 мл), оцтової кислоти (2 мл) та води (2 мл) з дефлегмацією протягом 6 годин. Додавали ацетон (6 мл), та суміш концентрували у вакуумі. Твердий осад обробляли етилацетатом та фільтрат концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як не зовсім білу тверду речовину (1,4 г, 85% вихід).

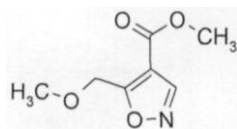
PXMC Rt=0,86 хвил.

MC m/z 157[MH]⁺

^1H ЯМР (CDCl_3): 3,52 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 8,61 (s, 1H)

Отримання 42

Метил 5-(метоксиметил)ізоксазол-4-карбоксилат



До розчину метил 2-[(диметиламіно)метилен]-4-метокси-3-оксобутаноату (Отримання 43, 5,2 г, 26 ммоль) у метанолі (55 мл) додавали гідроксиламін гідрох-

лорид (1,8 г, 25,8 ммоль) та реакцію перемішували з дефлегмацією протягом 7 годин. Реакцію концентрували у вакуумі. Твердий осад очищали обробкою етилацетатом, що дало заголовну сполуку як тверду речовину (3,6 г, 18% вихід).

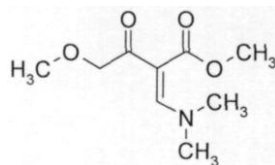
^1H ЯМР (CDCl_3): 3,48 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 8,53 (s, 1H)

PXMC Rt=1,06 хвил.

MC m/z 172[MH]⁺

Отримання 43

Метил 2-[(диметиламіно)метилен]-4-метокси-3-оксобутаноат

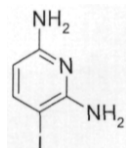


Метил-4-метоксіяцетоацетат (9 мл, 70 ммоль) додавали до диметилформамід диметилацеталю (18,8 мл, 139 ммоль), і реакцію перемішували при 90 °C протягом 2 годин перед охолодженням до кімнатної температури та перемішуванням протягом 18 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи 70:30-100:0 етилацетатом:гептаном, що дало заголовну сполуку як олію (7,68 г, 50% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3): 2,87 (br s, 3H), 3,25 (br s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,74 (s, 1H)

Отримання 44

3-Йодо-піридин-2,6-діамін



44a) До розчину 2,6-діамінопіридину (20 г, 0,18 моль) у 2-метил-тетрагідрофурані (400 мл) додавали калій карбонат (25,3 г, 0,18 моль). До цієї суспензії краплями за 1 годину додавали розчин йоду (46,6 г, 0,18 моль) у 2-метил-тетрагідрофурані (100 мл). Реакцію перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакцію фільтрували через прокладку целіту, та фільтрат збирали та промивали водою (200 мл) та насиченим водним розчином натрій тіосульфату. Органічний шар сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, азеотропуючи дихлорметаном, що дало світлу коричневу тверду речовину. Тверду речовину перемішували в метанолі (500 мл) протягом 15 хвил. Суспензію фільтрували, та фільтрат збирали та концентрували у вакуумі. Осад перемішували з метанолом (50 мл) ще протягом 15 хвил. Тверду речовину збирали фільтруванням та сушили, що дало 14,3 г не зовсім білої твердої речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі та знов перемішували з метанолом (15 мл). Отриману тверду речовину фільтрували, що дало 12,2 г твердої речовини. Ці

дві партії комбінували, що дало 26,5 г заголовної сполуки (62 %).

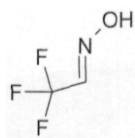
^1H ЯМР (d_6 -DMCO): 5,42 (s, 2H), 5,56 (d, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,36 (d, 1H).

44b) 3-Йодо-піридин-2,6-діамін також можна отримувати згідно з наступним способом:

До розчину промислового метилованого спирту (3-5% метанол в етанол, 200 мл) та триетиламіну (25,4 мл, 183 ммоль) додавали 2,6-діамінопіридин (20 г, 183 ммоль), та перемішували протягом 30 хвил. до отримання розчину. Потім за 2,5-3,5 години краплями додавали розчин йоду (46,5 г, 183 ммоль) у промисловий метилований спирт (300 мл), підтримуючи температуру при 25°C, та реакцію далі перемішували протягом 2 годин. Додавали 10% маса в об'ємі водного розчину натрій тіосульфату (20 г в 200 мл води), та реакцію перемішували протягом 1,5 годин. Суспензію фільтрували, та органічне концентрували при 40°C у вакуумі з додаванням води для підтримання об'єму між 10 мл/г та 25 мл/г до видалення всього етанолу, та отримували бежеву суспензію. Суспензію фільтрували та сушили, що дало заголовну сполуку (55%).

Отримання 45

Трифлуоро-ацетальдегід оксим

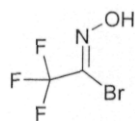


До розчину трифлуороацетальдегідметил геміацеталу (10 г, 77 ммоль) та гідроксиламін гідрохлориду (5,50 г, 79 ммоль) у метанолі (15 мл) та воді (35 мл) при 0°C повільно додавали натрій гідроксид (50% водний розчин) (18 мл). Потім реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 16 годин. Додавали гептан (50 мл) та шари розділяли. Потім водний шар підкислювали додаванням хлоридної кислоти (6М водного розчину) (30 мл), потім екстрагували диетилетером (2x100 мл). Органічні екстракти комбінували та сушили над безводним Na_2SO_4 (s), фільтрували та випарювали при атмосферному тиску, що дало сиру заголовну сполуку як 1:2 етерат, як безбарвну олію (16,77 г, що містить 7,5 г оксиму, 86,3%). Матеріал потім брали без очищення.

^1H ЯМР (CDCl_3): 7,45-7,50 (m, 1H), 9,58 (s, 1H).

Отримання 46

(1Z)-2,2,2-Трифлуоро-N-гідроксиетанімідоіл бромід



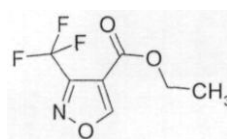
До охолодженого льодом розчину трифлуоро-ацетальдегід оксиму (Отримання 45, 16,77 г етерату 2:1, що містить 7,5 г, 66,3 ммоль оксиму) у безводному N,N-диметилформаміді (10 мл)

краплями додавали розчин N-бромосукцинімід у безводному N,N-диметилформаміді (20 мл) за 45 хвил. Потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні 4 години. Додавали диетилетер (150 мл) та воду (100 мл), та шари розділяли. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 (s), фільтрували та випарювали при атмосферному тиску, що дало сиру заголовну сполуку як 1:1,5 етерат, як жовту олію (17,4 г, що містить 12,0 г оксиму, 94%). Матеріал потім брали без очищення.

^1H ЯМР (COCl_3): 8,02 (s, 1H).

Отримання 47

3-Трифлуорометил-ізоксазол-4-карбонової кислоти етил-естер

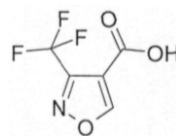


До розчину диметиламіноакрилату (5,0 г, 35 ммоль) у толуолі (50 мл) краплями додавали бром-оксим (Отримання 46, 6,0 г плюс етер, 31 ммоль), та отриманий розчин перемішували протягом трьох годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарювали до сухого стану, потім додавали m-бутилметил-етер (60 мл) та воду (20 мл). Шари розділяли та органічний шар промивали розбавленою хлоридною кислотою (20 мл), потім водою (20 мл) та розсолем (10 мл). Потім органічну фракцію сушили над безводним Na_2SO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало заголовну сполуку як оранжево/коричневу олію (4,65 г, 72%). Матеріал брали без подальшого очищення.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (t, 3H), 4,36 (q, 2H), 9,03 (s, 1H).

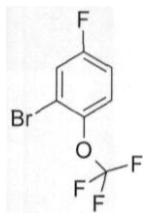
Отримання 48

3-Трифлуорометил-ізоксазол-4-карбонова кислота



3-Трифлуорометил-ізоксазол-4-карбонової кислоти етил-естер (Отримання 47, 1,00 г, 4,78 ммоль), льодяну оцтову кислоту (4 мл), концентровану хлоридну кислоту (2 мл, 20 ммоль) та воду (2 мл, 200 ммоль) разом нагрівали з перемішуванням при 70°C протягом 2 годин. Розчинники видаляли випаровуванням у вакуумі, та осад залишали стояти при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали воду (40 мл) та m-бутилметил-етер (80 мл), та шари розділяли. Органічний шар промивали розбавленою хлоридною кислотою (20 мл), потім сушили над безводним Na_2SO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало заголовну сполуку як коричневу смолу (70 мг, 8%). Матеріал брали без подальшого очищення.

Отримання 49



[2-(Трифлуорометокси)-5-флуоро-1-бромобензол

До перемішаного розчину 3-бромо-4-трифлуорометоксианіліну (30 г, 0,12 моль) у хлоридній кислоті (6N водний розчин) (300 мл) краплями додавали розчин натрій нітриту (9,7 г, 0,14 моль) у воді (30 мл) при 0°C. Отриману суміш перемішували при 0-5°C протягом 1 години до отримання чистої реакційної системи. Потім краплями додавали тетрафлуороборну кислоту (40% водний розчин) (90 мл) за 15 хвил. Отриману суміш знов перемішували при 0-5°C протягом 1 години потім фільтрували. Корж фільтру промивали холодно водою (100 мл) та диетилетером (100 мл), потім сушили у вакуумі, що давало сіль гідрозин тетрафлуороборату як білу тверду речовину (35 г, 84%). Потім цю тверду речовину (8,5 г, 0,024 моль) повільно нагрівали до 140°C та тримали при цій температурі протягом 1 години під атмосферою азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та переганяли під зниженим тиском, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (4,86 г, 78%).

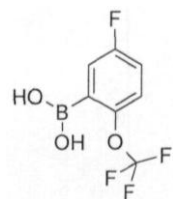
¹H ЯМР (CDCl₃): 7,02-7,09 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H).

PXMC (30 хвил.) Rt=6,9 хвил.

МС m/z 258 [MH⁺]

Отримання 50

[2-(трифлуорометокси)-5-флуорофеніл]борна кислота



Розчин ізопропілмагній броміду (2M розчин у тетрагідрофурані) (83 мл, 0,166 моль) додавали краплями до перемішаного розчину 2-(трифлуорометокси)-5-флуоро-1-бромобензолу (Отримання 49, 27,6 г, 0,107 моль) у безводному тетрагідрофурані (125 мл) при -10°C під атмосферою азоту. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали краплями триізопропіл борат (26,1 г, 0,139 моль) при -10°C, та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали краплями хлоридну кислоту (1N водний розчин) (100 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Додавали етилацетат (150 мл), та шари

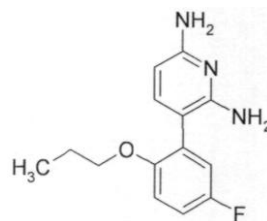
розділяли, потім водний шар екстрагували етилацетатом (2x150 мл). Органічні екстракти комбінували та концентрували у вакуумі. Осад розчиняли в калій гідроксиді (10% водний розчин) (50 мл) та екстрагували диетилетером (2x150 мл). Відокремлений водний шар підкислювали до pH~4 додаванням хлоридної кислоти (1N водний розчин) (100 мл) та екстрагували етилацетатом (3x150 мл). Комбіновані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало не зовсім булу тверду речовину. Очищення препаративною ВЕРХ дало заголовну сполуку як не зовсім булу тверду речовину (5,82 г, 24%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 7,23-7,32 (m, 3H), 7,53-7,55 (m, 1H), 8,36 (brs, 1H).

МС m/z 223 [MH⁺]

Отримання 51

3-(5-Флуоро-2-пропоксифеніл)-піридин-2,6-діамін



До суспензії 3-йодопіридин-2,6-діаміну (Отримання 44, 1,5 г, 6,38 ммоль) в етанолі (5 мл) та воді (5 мл) додавали 5-флуоро-2-пропоксифенілборну кислоту (1,6 г, 8,10 ммоль) та натрій карбонат (744 мг, 7,02 ммоль), потім кашку перемішували протягом 10 хвил. при кімнатній температурі під азотом. Додавали паладій (0) біс(добензиліденацетон) (0,088 г, 0,153 ммоль) та три-трет-бутилфосфін (1M розчин у толуолі, 1,28 мл, 1,28 ммоль), і реакцію нагрівали при 80°C протягом 6 годин перед концентруванням у вакуумі. Осад переносили в етилацетат (100 мл) та промивали водою (3x50 мл), потім розсолем (50 мл) перед сушкою над безводним MgSO₄, фільтруванням та концентруванням у вакуумі. Осад очищали хроматографією на колонці, елюючи 1:9-8:2 етилацетатом:гептаном, що дало заголовну сполуку як жовту піну (0,591 г, 35% вихід).

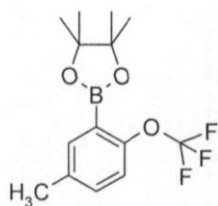
PXMC (2 хвил.) Rt=0,98 хвил.

МС m/z 262 [MH⁺]

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 0,88 (t, 3H), 1,57-1,66 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,87 (br s, 2H), 5,50 (brs, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H)

Отримання 52

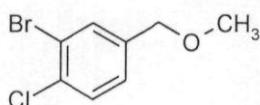
2-[5-Метил-2-(трифлуорометокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



1-Бромо-5-метил-2-трифлуорометоксибензол (1,0 г, 3,92 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (1,49 г, 5,88 ммоль), калій ацетат (1,54 г, 15,7 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій (II) (0,287 г, 0,392 ммоль) комбінували та перемішували в диметилсульфоксиді (25 мл). Реакційну колбу очищали азотом протягом 5 хвил. перед нагріванням до 100°C протягом 10 годин. Суміш охолоджували та розподіляли між трет-бутилметил-етером (100 мл) та водою (100 мл). Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, потім органічний екстракт сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як коричневу олію (895 мг, 76%). Матеріал потім брали до наступної стадії без очищення.

Отримання 53

2-Бромо-1-хлоро-4-метоксиметил-бензол

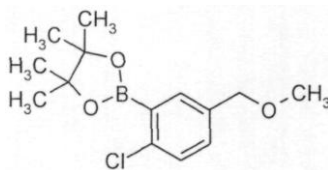


До перемішаного розчину 4-хлоро-3-бромофеніл-метанолу (цитовано в Amgen patent WO03099776) (900 мг, 4,06 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (15 мл) додавали калій гідроксид (912 мг, 16,3 ммоль) та отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Потім додавали йодометан (1,01 мл, 4,00 ммоль), і реакцію перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Згідно РХМС показано неповну реакцію. Додавали калій гідроксид (912 мг, 16,3 ммоль), та отриману суміш перемішували протягом 5 хвил. перед наступним додаванням йодометану (4,04 мл, 16 ммоль), та перемішування продовжували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали етилацетат (60 мл) та насичений розчин розсолу (30 мл), та шари розділяли. Органічний екстракт потім промивали насиченим розчином розсолу (2x30 мл) потім сушили над безводним MgSO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як жовту олію (901 мг, 94%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 3,40 (з, 3H), 4,21 (s, 2H), 5,50 (br s, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H).

Отримання 54

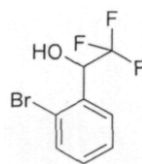
2-(2-{Хлоро-5-метоксиметилфеніл}-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан



2-Бромо-1-хлоро-4-метоксиметил-бензол (Отримання 53, 901 мг, 3,83 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (1,46 г, 5,74 ммоль), калій ацетат (1,50 г, 15,3 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій (II) (0,280 г, 0,383 ммоль) комбінували та перемішували в диметилсульфоксиді (10 мл). Реакційну колбу очищали азотом протягом 5 хвил. перед нагріванням до 100°C протягом 14 годин. Суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом (150 мл) та насиченим розчином розсолу (100 мл). Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, потім органічний екстракт сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як темну олію (1,97 г, >100%). Матеріал потім брали до наступної стадії без очищення.

Отримання 55

1-(2-Бромофеніл)-2,2,2-трифлуоро-етанол

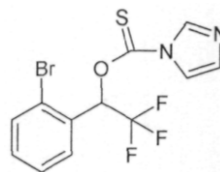


До розчину 2-бромобензальдегіду (27,0 г, 146,5 ммоль) та триметилсиліл-трифлуорометану (25,0 г, 175,8 ммоль) у тетрагідрофурані (300 мл) додавали краплями тетрабутиламоній флуорид (1Mb тетрагідрофурані, 5 мл, 5 ммоль) при 0°C. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали тетрабутиламоній флуорид гідрат (49,0 г, 175,8 ммоль), та суміш перемішували протягом 30 хвил. Розчинник випарювали у вакуумі. Осад розчиняли в дихлорметані (200 мл) та промивали хлоридною кислотою (2N водний розчин) (4x100 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали Na_2CO_3 (10% водний розчин) (50 мл), сушили над безводним MgSO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як жовту олію (45,0 г, ~100%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 4,79 (br s, 1H), 5,58 (q, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).

Отримання 56

Імідазол-1-тіокарбонової кислоти О-[1-(2-бромофеніл)-2,2,2-трифлуороетил]-естер

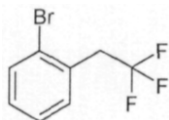


Тіофосген (24,0 г, 210,0 ммоль) додавали помірними порціями до енергійно перемішуваної суспензії імідазолу (57,0 г, 840,0 ммоль) в 1, 2-дихлоретані (500 мл) під атмосферою азоту. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Додавали 1-(2-бромфеніл)-2,2,2-трифлуороетанол (Отримання 55, 46 г, сир, приблизно, 140 ммоль) в 1, 2-дихлоретані (100 мл) при кімнатній температурі. Після додавання суміш нагрівали з дефлегматором протягом 10 хвил. Реакційну суміш охолоджували, потім розчинник випарювали у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи петролейним етером, потім петролейним етером:етилацетатом (10:1), що дало заголовну сполуку як жовту олію (41,5 г, 81%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 7,09 (s, 1H), 7,19 (q, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,39 (s, 1H).

Отримання 57

1-Бromo-2-(2,2,2-трифлуороетил)-бензол

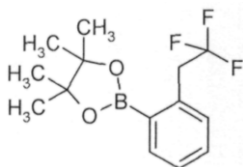


Розчин імідазол-1-тіокарбонної кислоти О-1-(2-бромфеніл)-2,2,2-трифлуороетил-естеру (Отримання 56, 27,0 г, 73,8 ммоль) в толуолі (400 мл) нагрівали з дефлегматором та обробляли три-н-бутилстанум гідридом в трьох порціях: спочатку - 22 г (75,6 ммоль), додаткова - 10 г (34,4 ммоль) через 30 хвил., та кінцева - 11 г (37,8 ммоль) після 30 хвил. Після додавання суміш нагрівали з дефлегматором 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували, потім продукт переганяли при 25 Па 60-100°C, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (17,0 г, 59%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 3,59 (q, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Отримання 58

4,4,5,5-Тетраметил-2-[2-(2,2,2-трифлуороетил)-феніл]-[1,3,2]діоксаборолан



Суміш сполуки 1-бromo-2-(2,2,2-трифлуороетил)-бензолу (Отримання 57, 15,0 г, сира, приблизно, 27,6 ммоль), біс(пінаколато)дибору (10,5 г, 41,4 ммоль), калій ацетату (8,1 г, 82,8 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлоропаладію (II) (0,5 г, 0,68 ммоль) в 1,4-діоксані (200 мл) дегазували три рази та нагрівали при 80-90°C протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім розчинник видаляли у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи петролейним етером, що дало

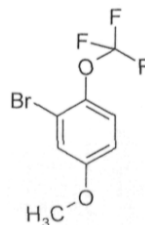
заголовну сполуку як бліду жовту олію (5,3 г, 67%).

МС m/z 304,1 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,37 (s, 12H), 3,86 (q, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,88 (d, 1H).

Отримання 59

2-Бromo-4-метокси-1-трифлуорометокси-бензол

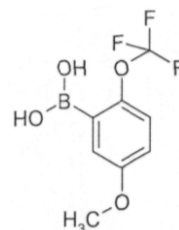


До перемішуваної суспензії 3-бromo-4-трифлуорометокси-фенолу (20,0 г, 82,6 ммоль) та калій карбонату (46,3 г, 330,4 ммоль) в ацетоні (600 мл) додавали краплями йодметан (46,9 г, 330,4 ммоль) під атмосферою азоту. Отриману суміш перемішували з дефлегмацією протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували та фільтрат випарювали у вакуумі, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (19,8 г, 93%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 3,73 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H).

Отримання 60

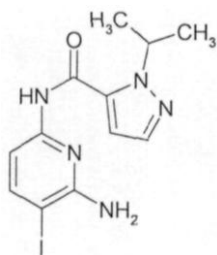
5-Метокси-2-(трифлуорометокси)-фенілборна кислота



До перемішуваного розчину 2-бromo-4-метокси-1-трифлуорометокси-бензолу (Отримання 59, 19,0 г, 73,9 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (400 мл) під атмосферою азоту додавали н-бутил літій (2,5М розчин у гексанах, 44,2 мл, 110,9 ммоль), підтримуючи температуру нижче -70°C. Отриманий розчин перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали три-ізопропіл борат (20,9 г, 110,9 ммоль), та суміш перемішували при -70°C додатково 2 години. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (400 мл). Отриману суміш підкислювали до pH~5 додаванням хлоридної кислоти (1N водний розчин). Шари розділяли та органічний шар промивали водою (200 мл), потім сушили над безводним MgSO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі. Осад очищали перекристалізацією з етилацетату:петролейного етеру (2 мл:50 мл), що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (7,5 г, 43%).

^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMCO}$): 3,76 (s, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,36 (s, 2H).

Отримання 61
N-(6-Аміно-5-йодопіридин-2-іл)-1-ізопропіл-
1H-піразол-5-карбоксамід



Спосіб А, застосовуючи 3-йодо-піридин-2,6-діамін (Отримання 44), 1,6 еквіваленти лутидину та 1,5 еквіваленти хлорангіриду кислоти, отриманого з 2-ізопропіл-2H-піразол-3-карбонової кислоти. Очищали обробкою метанолом:етилацетатом 1:2, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (608 мг, 38%).

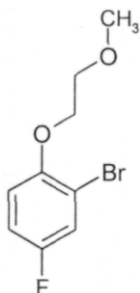
РХМС Rt=3,10 хвил.

МС m/z 372 [MH]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,50 (d, 6H), 4,80 (br s, 2H), 5,45-5,52 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 (br s, 1H).

Отримання 62

2-Бromo-4-флуоро-1-(2-метоксиетокси)-
бензол

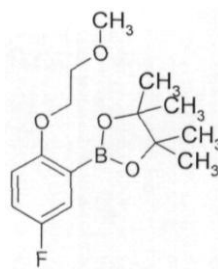


До розчину 2-бromo-4-флуорофенолу (1,2 г, 6,28 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали калій карбонат (2,78 г, 20 ммоль) та 2-бromoетил метил-етер (0,85 мл, 9,5 ммоль). Отриманий розчин нагрівали з дефлегматором протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім концентрували у вакуумі. Додавали трет-бутил-диметил-етер (20 мл) та натрій гідроксид (1M водний розчин) (10 мл), та шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим розчином розсолу (10 мл), потім сушили над безводним Na₂SO₄ (s), фільтрували та випарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи гептаном - гептаном:етилацетатом (9:1), дало заголовну сполуку як безбарвну олію (1,03 г, 66%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 3,46 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H).

Отримання 63

2-[5-Флуоро-2-(2-метоксиетокси)-феніл]-
4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан



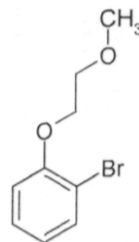
Суміш 2-бromo-4-флуоро-1-(2-метоксиетокси)-бензолу (Отримання 62, 1,0 г, 4,01 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (1,27 г, 5,02 ммоль), калій ацетату (1,58 г, 16,1 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)-фероцен] дихлоропаладію (II) (0,29 г, 0,39 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл) дегазували три рази та нагрівали при 100°C протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім розчинник видаляли у вакуумі. Сирий продукт розбавляли трет-бутил-диметил-етером (30 мл) та фільтрували через argocelTM. Фільтрат промивали водою (10 мл), потім - насиченим розчином розсолу (10 мл) перед сушкою над безводним Na₂SO₄ (s). Розчин фільтрували потім випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як темну коричневу олію. Це розчиняли в трет-бутил-диметил-етері:гептані (10 мл:10 мл) та промивали натрій гідрокарбонатом (водний розчин) для видалення слідів залишку N,N-диметилформаміду. Це дало заголовну сполуку як коричневу олію (975 мг, 82%). Матеріал брали без подальшого очищення.

МС m/z 297 [MH]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,31 (s, 12H), 3,44 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H).

Отримання 64

2-Бromo-1-(2-метоксиетокси)-бензол

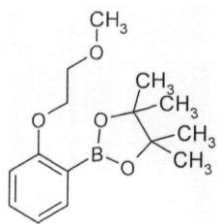


2-Бromoфенол (4,03 г, 23,0 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) обробляли як для отримання 62, що дало сиру заголовну сполуку як коричневу олію (2,8 г, 62%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 3,47 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,82 (dt, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,51 (dd, 1H).

Отримання 65

2-[2-(2-Метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

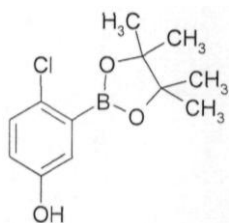


2-Бromo-1-(2-метоксиетокси)-бензол (Отримання 64, 1,7 г, 7,36 ммоль) обробляли як для отримання 63, що дало заголовну сполуку як коричневу олію (1,50 г, 73%). Матеріал брали без подальшого очищення.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,32 (s, 12H), 3,47 (z, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,93 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,63 (dd, 1H).

Отримання 66

2-[2-Хлоро-5-гідроксифеніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

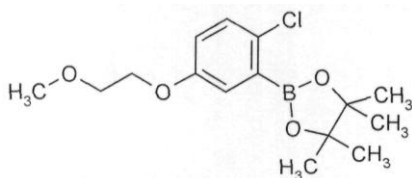


2-Хлоро-5-гідроксифенілборну кислоту (2,00 г, 11,6 ммоль) та 2,3-бутандіол, 2,3-диметил-, гексагідрат (1,65 г, 13,9 ммоль) перемішували разом у тетрагідрофурані (110 мл) при кімнатній температурі протягом 15 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, та додавали дихлорметан (20 мл). Цей розчин промивали водою (3x20 мл). Органічний екстракт випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як безбарвну олію (2,7 г, 91%). Матеріал потім брали без очищення.

^1H ЯМР (COCl_2): 1,34 (s, 12H), 4,62 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).

Отримання 67

2-[2-Хлоро-5-(2-метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

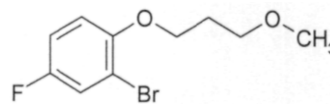


Метансульфонової кислоти 2-метоксиетил-естер (70,5 мг, 0,50 ммоль) та 2-[2-хлоро-5-гідроксифеніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан (Отримання 66, 100 мг, 0,42 ммоль) перемішували разом в N,N-диметилацетаміді (4 мл). Додавали калій карбонат (58 мг, 0,42 ммоль), та отриманий розчин нагрівали до 100°C протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім гасили водою (10 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар сушили над безводним

MgSO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку. Матеріал потім брали без очищення.

Отримання 68

2-Бromo-4-флуоро-1-(2-метоксипропоксил)-бензол

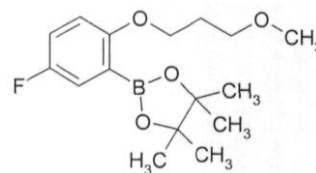


2-Бromo-4-флуорофенол (950 мг, 4,97 ммоль) та 1-бromo-3-метоксипропан (1000 мг, 6,53 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) обробляли як для отримання 62, що дало сиру заголовну сполуку як жовту олію (1,16 г, 88%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,90-1,98 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H).

Отримання 69

2-[4-Флуоро-2-(3-метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

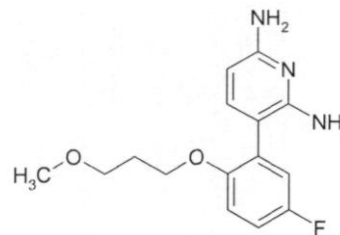


2-Бromo-4-флуоро-1-(2-метоксипропоксил)-бензол (Отримання 68, 1,15 г, 4,37 ммоль) обробляли як для отримання 63, що дало заголовну сполуку як темну зелену олію (1,55 г, >100%). Матеріал брали без подальшого очищення.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,26 (s, 12H), 1,86-1,92 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H).

Отримання 70

3-[5-Флуоро-2-(3-метоксипропоксил)-феніл]-піридин-2,6-діамін



2-[4-Флуоро-2-(3-метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан (Отримання 69, 581 мг, 1,87 ммоль) обробляли як для отримання 51, що дало заголовну сполуку як коричневу олію (142 мг, 57%).

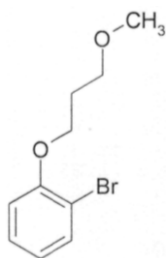
PXMC (2 хвил.) $R_t=0,92$ хвил.

MC m/z 292 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,89-1,95 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,25 (br s, 2H), 4,36 (brs, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,89-6,98 (m, 3H), 7,16 (d, 1H).

Отримання 71

2-Бromo-1-(2-метоксипропоксил)-бензол

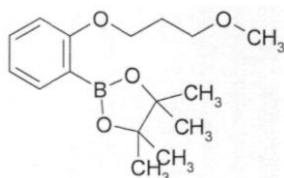


2-Бромфенол (861 мг, 4,97 ммоль) та 1-бromo-3-метоксипропан (1000 мг, 6,53 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) обробляли як для отримання 62, що дало сиру заголовну сполуку як безбарвну рідину (1,23 г, 101%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,90-1,98 (m, 2H) 3,23 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,86 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Отримання 72

2-[2-(3-Метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

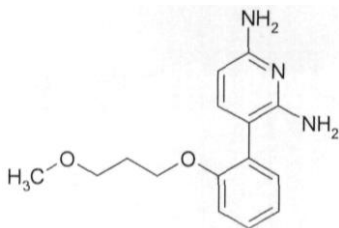


2-Бromo-1-(2-метоксипропоксил)-бензол (Отримання 71, 1,11 г, 4,53 ммоль) обробляли як для отримання 63, що дало заголовну сполуку як темну зелену олію (1,42 г, >100%). Матеріал брали без подальшого очищення.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,26 (s, 12H), 1,86-1,92 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H).

Отримання 73

3-[2-(3-Метоксипропоксил)-феніл]-піридин-2,6-діамін



2-[2-(3-Метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану (Отримання 72, 684 мг, 2,34 ммоль) обробляли як для отримання 51, що дало заголовну сполуку як коричневу тверду речовину (217 мг, 75%).

РХМС (2 хвил.) Rt=0,90 хвил.

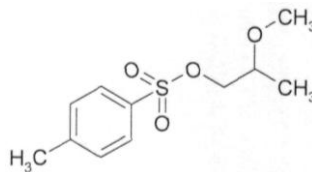
МС m/z 274 [MH]⁺

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,80-1,87 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,78 (d, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H).

Отримання 74

Толуол-4-сульфонова метоксипропіл-етер

кислота-2-метоксипропіл-етер

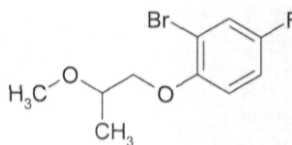


До перемішаного розчину 2-метоксипропан-1-олу (1,70 г, 18,86 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали 2,6-лутидин (4,38 мл, 37,9 ммоль), а потім помірними порціями - паратолуолсульфонілхлорид (4320 мг, 22,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Розчинники випарювали у вакуумі, потім додавали етилацетат (100 мл) та насичену лимонну кислоту (водну) (100 мл). Шари розділяли та органічний екстракт потім промивали насиченою лимонною кислотою (водною) (2x40 мл). Органічний екстракт потім промивали насиченим натрій гідрокарбонатом (водним розчином) (50 мл), потім сушили над безводним MgSO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку (4,51 г, 56%). Матеріал потім брали без очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,08 (d, 3H), 2,42 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Отримання 75

2-Бromo-4-флуоро-1-(2-метоксипропоксил)-бензол

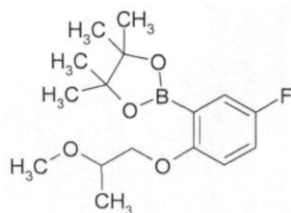


До розчину 2-бromo-4-флуорофенолу (790 мг, 4,14 ммоль) в ацетонітрилі (12 мл) додавали калій карбонат (1,43 г, 10,3 ммоль) та толуол-4-сульфонова кислота-2-метоксипропіл-етер (Отримання 74, 2,32 г, 5,0 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл). Отриманий розчин нагрівали з дефлегматором протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували потім концентрували у вакуумі. Додавали трет-бутил-диметил-етер (100 мл) та насичений натрій гідрогенкарбонат (водний розчин) (100 мл), та шари розділяли. Органічний шар потім промивали насиченим натрій гідрогенкарбонатом (водним розчином) (50 мл), потім - водою (20 мл). Органічний шар потім сушили над безводним MgSO_4 (s), фільтрували та випарювали у вакуумі. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи гептаном/толуолом (9:1) до толуолу (100%). Аналогічні фракції випарювали у вакуумі потім азеотропували з етилацетатом, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (475 мг, 31%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,15 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H).

Отримання 76

2-[5-Флуоро-2-(2-метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

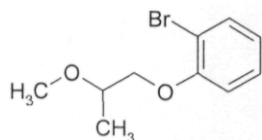


Суміш 2-бромо-4-флуоро-1-(2-метоксипропоксил)-бензолу (Отримання 75, 475 мг, 1,30 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (420 мг, 1,66 ммоль), калій ацетату (500 мг, 5,16 ммоль) та 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)-фероцен] дихлоропаладію (II) (95 мг, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) дегазували три рази та нагрівали при 100°C протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім розчинник видаляли у вакуумі. Сирий продукт розбавляли трет-бутилдиметил-етером (60 мл) та насиченим розчином розсолу (30 мл), потім фільтрували через arboceTM. Органічний шар промивали водою (10 мл), потім - насиченим розчином розсолу (10 мл) перед сушкою над безводним MgSO₄ (s). Розчин фільтрували, потім випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як темну коричневу олію (577 мг, >100%). Матеріал брали без подальшого очищення.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 1,20 (d, 3H), 1,30 (s, 12H), 3,30 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H).

Отримання 77

2-Бромо-1-(2-метоксипропоксил)-бензол

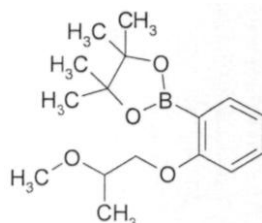


Розчин 2-бромофенолу (790 мг, 4,14 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) обробляли як для отримання 75, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (580 мг, 56%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 1,20 (d, 3H), 3,35 (z, 3H), 3,62-3,70 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 6,90 (dt, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Отримання 78

2-[2-(2-Метоксипропоксил)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан



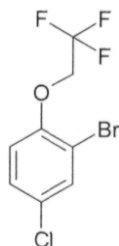
2-Бромо-1-(2-метоксипропоксил)-бензол (Отримання 77, 580 мг, 2,31 ммоль) обробляли як

для отримання 76, що дало сиру заголовну сполуку як темну коричневу олію (1,02 г, >100%). Матеріал брали без подальшого очищення.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 1,10 (d, 3H), 1,25 (s, 12H), 3,35 (v, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45 (d, 1H).

Отримання 79

2-Бромо-4-хлоро-1-(2,2,2-трифлуороетокси)-бензол

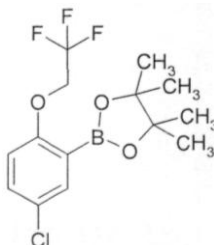


До перемішаного розчину 2-бромо-4-хлорофенолу (3,38 г, 16,3 ммоль) в безводному 1-метил-2-піролідіноні (25 мл) під атмосферою азоту додавали цезій карбонат (8,0 г, 24,4 ммоль). Суміш охолоджували до 0°C перед додаванням краплями за 2 хвил 2,2,2-трифлуороетил трифлуорометансульфонату (3,78 г, 16,3 ммоль). Реакції дозволяли нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом 14 годин. Для сприяння завершенню реакції реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали воду (50 мл). Шари розділяли, та водний шар екстрагували гептаном (3x50 мл). Усі органічні екстракти комбінували, потім сушили над безводним Na₂SO₄ (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як жовту олію (4,20 г, 89%). Матеріал потім брали без очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃): 4,39 (q, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H).

Отримання 80

2-[5-Хлоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

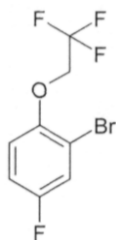


До розчину 2-бромо-4-хлоро-1-(2,2,2-трифлуороетокси)-бензолу (Отримання 79, 0,110 г, 0,38 ммоль), калій ацетату (0,336 г, 3,42 ммоль) та біс(пінаcolato)дибору (0,290 г, 1,14 ммоль) у дегазованому диметоксиетані (4,5 мл) додавали 1,1'-[біс(дифенілфосфіно)-фероцен] дихлоропаладій (II) (0,009 г, 0,011 ммоль). Реакційну суміш герметизували в 5 мл мікрохвильовій пробірці перед мікрохвильовим опроміненням при 120°C

протягом 20 хвил. з перемішуванням. Пробірці потім дозволяли охолотитися до кімнатної температури перед видаленням суміші з посудини, та фільтрували через прокладку arboceTM. Потім це промивали дихлорметаном (50 мл), потім збирали промивні води розчинники, їх концентрували у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як коричневу олію (128 мг, 100%). Матеріал брали без подальшого очищення.

Отримання 81

2-Бromo-4-флуоро-1-(2,2,2-трифлуороетокси)-бензол

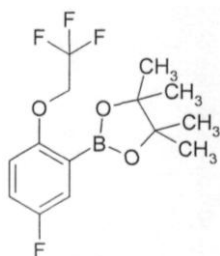


Розчин 2-бromo-4-флуорофенолу (3,74 г, 19,6 ммоль) у безводному 1-метил-2-піролідиноні (25 мл) обробляли як для отримання 79, що дало сиру заголовну сполуку як жовту олію (4,60 г, 86%). Матеріал потім брали без очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃): 4,38 (q, 2H), 6,85-7,05 (m, 2H), 7,37 (d, 1H).

Отримання 82

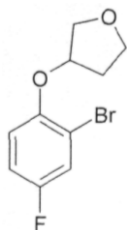
2-[5-Флуоро-2-(2,2,2-трифлуороетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан



Розчин 2-бromo-4-флуоро-1-(2,2,2-трифлуороетокси)-бензолу (Отримання 81, 0,150 г, 0,52 ммоль) обробляли як для отримання 80, що дало сиру заголовну сполуку як коричневу олію (145 мг, 100%). Матеріал брали без подальшого очищення.

Отримання 83

3-(2-Бromo-4-флуорофенокси)-тетрагідрофуран



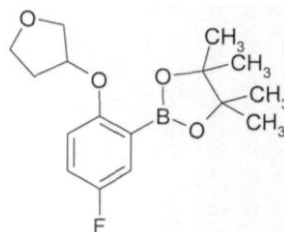
До розчину 2-бromo-4-флуорофенолу (500 мг, 2,62 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали

калій карбонат (1090 мг, 7,85 ммоль), а потім - 3-бромтетрагідрофуран (1000 мг, 6,62 ммоль), та отриманий розчин нагрівали до 85°C в Reacti-vialTM протягом 72 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім розчинники видаляли у вакуумі, додавали трет-бутил-диметил-етер (20 мл) та натрій гідроксид (10% водний розчин) (10 мл), та шари розділяли. Потім органічний шар промивали натрій гідроксидом (10% водний розчин) (10 мл), потім - насиченим розчином розсолу (10 мл). Органічний шар потім сушили над безводним MgSO₄ (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як жовту олію (983 мг, >100%). Матеріал потім брали без очищення.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 1,83-2,22 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 4H), 5,03-5,12 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,53-7,55 (dd, 1H).

Отримання 84

2-[5-Флуоро-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан

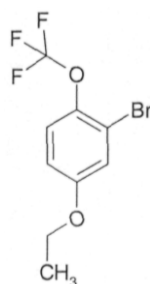


Розчин 3-(2-бromo-4-флуорофенокси)-тетрагідрофурану (Отримання 83, 0,200 г, 0,77 ммоль) обробляли як для отримання 80, що дало сиру заголовну сполуку як коричневу смолу (191 мг, 81%). Матеріал брали без подальшого очищення.

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 1,25 (s, 12H), 2,05-2,11 (m, 2H), 3,71-3,88 (m, 4H), 4,87-4,92 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 2H).

Отримання 85

2-Бromo-4-етокси-1-трифлуорометокси-бензол



До розчину 3-бromo-4-трифлуорометоксифенолу (1,0 г, 2,48 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали етил йодид (0,795 мл, 9,94 ммоль), а потім - калій карбонат (1,37 г, 9,94 ммоль), і реакцію нагрівали з дефлегматором протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім фільтрували та концентрували у вакуумі. Додавали дихлорметан (20 мл) та воду (20 мл), і розчин фільтрували через картридж для

розділення фаз. Органічний шар збирали, та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як безбарвну олію (884 мг, 80%). Матеріал потім брали без очищення.

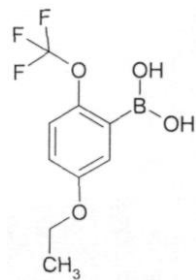
РХМС (2 хвил.) Rt=1,82 хвил.

МС m/z 286 [MH]⁺

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО) 1H: 1,25 (t, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Отримання 86

[5-Етоксис-2-(трифлуорометокси)феніл]борна кислота

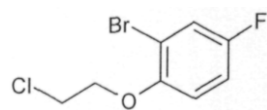


Д

о перемішаного розчину 2-бromo-4-етоксис-1-трифлуорометокси-бензолу (Отримання 85, 884 мг, 3,10 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) додавали н-бутил літій (2М розчин у циклогексанах, 2,33 мл, 4,65 ммоль), підтримуючи температуру нижче -70°C під атмосферою азоту. Розчин перемішували при цій температурі протягом 1 години, потім додавали три-ізопропілборат (875 мг, 4,65 ммоль), та реакцію втримували при -70°C протягом подальших 2 годин. Реакційну суміш потім гасили додаванням амоній хлориду (водний розчин) (5 мл), а потім підкислювали хлоридною кислотою (2N водним розчином) (10 мл). Шари розділяли та органічний шар сушили над безводним MgSO₄ (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як білу тверду речовину (552 мг, 71%). Матеріал потім брали без очищення.

Отримання 87

2-Бromo-1-(2-хлороетокси)-4-флуоробензол



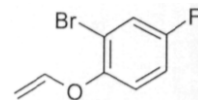
До розчину толуол-4-сульфонової кислоти 2-хлороетил-естеру (2,80 г, 11,93 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали 2-бromo-4-флуорофенол (2,73 г, 14,30 ммоль), та калій карбонат (3,30 г, 23,90 ммоль). Отриманий розчин потім нагрівали при 50°C із перемішуванням протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли натрій гідроксидом (1М водним розчином, 30 мл) та додавали трет-бутилдиметил-етер (50 мл). Шари розділяли та органічний екстракт промивали насиченим розчином розсолу (30 мл) перед сушкою над безводним MgSO₄ (s), фільтрували та випарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на колонці, елюючи етилацета-

том:гептаном 1:99-10:90, дало заголовну сполуку як безбарвну олію (1,50 г, 50%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 3,82-3,85 (t, 2H), 4,23-4,26 (t, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,69-7,02 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H).

Отримання 88

2-Бromo-4-флуоро-1-вінілокси-бензол



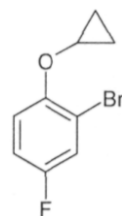
До охолодженого льодом розчину 2-бromo-1-(2-хлороетокси)-4-флуоробензолу (Отримання 87, 1,2 г, 4,73 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (15 мл) під азотом помірними порціями за 5 хвил додавали твердий калій трет-бутоксид (1,06 г, 9,47 ммоль). Отриманому розчину дозволяли отримати кімнатну температуру, потім перемішування продовжували протягом 72 годин. Реакційну суміш випарювали у вакуумі. Додавали трет-бутилдиметил-етер (25 мл) та воду (25 мл), і шари розділяли. Органічний екстракт промивали насиченим розчином розсолу (20 мл), потім сушили над безводним MgSO₄ (s), фільтрували та випарювали у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як жовту олію (745 мг, 73%). Матеріал потім брали без очищення.

МС m/z 233 [M + NH₄]

¹H ЯМР (CDCl₃): 4,42 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,69-7,02 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H).

Отримання 89

2-Бromo-1-циклопропокси-4-флуоро-бензол



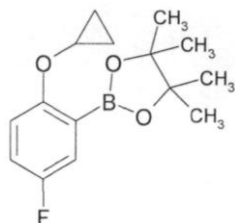
Діетил цинк (1М в толуолі, 23 мл, 23 ммоль) додавали під азотом із перемішуванням до розчину 2-бromo-4-флуоро-1-вінілокси-бензолу (Отримання 88, 1,0 г, 4,61 ммоль) у дихлоретані (45 мл) при -10°C (лід-сіль-MeOH), підтримуючи температуру нижче 0°C. Потім через шприц за 5 хвил до реакційної суміші додавали діюдметан (6,17 г, 23 ммоль) у дихлоретані (10 мл), забезпечуючи втримання реакційної суміші при температурі нижче +5°C (внутрішня температура). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом двадцяти хвилин, та потім дозволяли досягнути кімнатної температури, і перемішування продовжували протягом 72 годин. Реакцію гасили холодним насиченим амоній хлоридом (водним розчином) (5 мл), потім нижчу органічну фазу видаляли, далі водну фазу екстрагували дихлорметаном (20 мл). Комбіновані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ (s), фільтрували та випарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи

трет-бутилдиметил-етером:гептаном 1:99-1:19 дало майже чисту заголовну сполуку (93 мг, 9%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 0,77-0,85 (m, 4H), 3,72-3,79 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,25 (dd, 1H).

Отримання 90

2-(2-циклопропокси-5-флуорофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан



Розчин 2-бромо-1-циклопропокси-4-флуоробензолу (Отримання 89, 0,100 г, 0,43 ммоль) обробляли як для отримання 80, що дало сиру заголовну сполуку як коричневу олію (120 мг, 100%). Матеріал брали без подальшого очищення.

Здатність похідних піридину формули (I) інгібувати канал $\text{Na}_{\text{V}1,8}$ можна визначити, застосовуючи описаний нижче аналіз.

Аналіз VI PR сполук $\text{Na}_{\text{V}1,8}$

Цей скринінг застосовано для визначення дії сполук на резистентність до тетродотоксину (TTX-R) натрієвих каналів у лініях клітин (HEK293), що експресують $\text{Na}_{\text{V}1,8}$ людини, застосовуючи технологію читувача Aurora's fluorescent Voltage/Ion Probe Reader (VIPR). Цей експеримент базовано на FRET (передача енергії резонансу флуоресценції) та застосуванні двох флуоресцентних молекул. Перша молекула, Оксонол ($\text{DiSBAC}_2(3)$), - високо-флуоресцентний негативно заряджений іон, що "розпізнає" трансмембранний електричний потенціал. У відповідь на зміни мембранного потенціалу він може швидко перерозподілитися між двома місцями зв'язування на протилежних місцях мембрани плазми. Залежний від електричної напруги перерозподіл перетворюється в логотричне флуоресцентне читування через другу флуоресцентну молекулу (Кумарин(CC2-OMPE)), що зв'язує конкретно одну поверхню мембрани плазми та функціонує як партнер FRET мобільного чутливого до електричної напруги іону. Для запуску аналізу до роботи канали слід фармакологічно втримувати у відкритому стані. Це досягається обробкою клітин дельтаметрином (для $\text{Na}_{\text{V}1,8}$) або вератридином (для аналізу SHSY-5Y для каналів TTX-S).

Підтримка клітини:

R_i = (Інтенсивність при 460 нм, зразки 3-5 - фон 460 нм, зразки 3-5)
(Інтенсивність при 580 нм, зразки 3-5 - фон 580 нм, зразки 3-5)
 R_f = (Інтенсивність при 460 нм, зразки 25-30 - фон 460 нм, зразки 25-30)
(Інтенсивність при 580 нм, зразки 25-30 - фон 580 нм, зразки 25-30)

Кінцеві дані нормалізовано до вихідного співвідношення для кожної лунки та приведено як R_f/R_i . Цей аналіз виконували, застосовуючи ком-

Клітини $\text{Nav}1,8$ людини вирощували в склянках T225 в зволожувальному інкубаторі в 5% CO_2 , приблизно, до 70% накопичення. Композиція середовища складалася з DMEM/F-12, 10% FCS та 300 мкг/мл Генетицину. Її розщеплювали, застосовуючи рідину для дисоціації клітини 1:5-1:20, залежно від потреб, та вирощували протягом 3-4 діб перед наступним розщепленням.

Протокол:

Одна доба:

Розподілити клітини HEK- $\text{Nav}1,8$ (100 мкл на лунку) у покриті полі-D-лізином планшети до експериментування наступним чином: - 24 години @ $3,5 \times 10^4$ клітин/лунку ($3,5 \times 10^5$ клітин/мл) або застосовуючи технологію Select.

Дві доби: аналіз VIPR:

1. Урівноважити буфери при кімнатній температурі протягом 2 годин або при 37°C протягом 30 хвил. до експериментування.

2. Приготувати кумариновий барвник (дивись нижче) та зберігати в темряві. Заповнити промивник планшети буфером, вільним від Na^+ , та двічі промити клітини, примітка: заповнення промивника планшети ~30 мкл залишкового буферу на лунку. Додати до клітин 100 мкл розчину кумарину (CC2-DMPE) (дивись нижче) та інкубувати протягом 45 хвил. при кімнатній температурі, уникаючи яскравого світла.

3. Приготувати оксиноловий барвник ($\text{DiSBAC}_2(3)$) (дивись нижче):

4. Відсмоктати кумариновий розчин із клітин промиванням у буфері без Na^+ .

5. Додати до клітин 30 мкл сполуки, потім додати 30 мкл розчину Оксонолу та інкубувати протягом 45 хвил. при кімнатній температурі в темноті (загальний об'єм лунки ~90 мкл).

6. Після завершення інкубації клітини готові для аналізу при застосуванні VIPR для натрієвого зворотного-додаткового мембранного потенціалу.

Дані аналізували та приводили як нормалізовані співвідношення інтенсивностей, визначених у каналах 460 нм та 580 нм. Спосіб розрахунку цих співвідношень робили наступним чином. Додатковий планшет, що містив контрольний розчин із тими ж концентраціями $\text{DiSBAC}_2(3)$ як застосовано в планшетах із клітинами, однак без клітин, охоплював фоновий планшет. Величини інтенсивностей при кожній довжині хвиль усереднювали для вибраних точок 5-7 (вихідні) та 44-49 (кінцеві). Ці усереднення віднімали від величин інтенсивностей, усереднених за такі ж періоди часу у всіх аналізованих лунках. Вихідне співвідношення, отримане для зразків 3-8 (R_i) та кінцеве співвідношення, отримане для зразків 45-50 (R_f) визначено як:

п'ютеризовану конкретну програму, призначену для даних, генерованих VIPR.

Величини співвідношення R_f/R_i наносили, застосовуючи Excel Labstats (апроксимація кривої),

або аналізували через ECADA для визначення величини IK50 для кожної сполуки.

Зворотно-додатковий Na⁺ буфер pH 7,4 (відрегульовано з 5M NaOH) - 10X вихідний розчин

Складова:	Ммас./Конц ^н :	маса/об'єм	10X Конц. (мМ)	1X Конц. (мМ):
NaCl	58,44	93,5 г	1600	160
KCL	74,55	3,35 г	45,0	4,5
CaCl ₂	1M розчин	20 мл	20,0	2
MgCl ₂	203,31	2,03 г	10,0	1
Гепес	238,3	23,83 г	100	10
dH ₂ O	1 л			

Вільний від Na⁺ буфер pH 7,4 (відрегульовано 5M KOH) - 10X вихідний розчин

Складова:	Ммас/ Конц ^н :	маса/об'єм	ЮХКонц.(мМ)	1ХКонц(мМ):
Холін хлорид	139,6	223,36 г	1600	160
CaCl ₂	1M розчин	1 мл	1,0	0,1
MgCl ₂	203,31	2,03 г	10,0	1,0
Гепес	238,3	23,83 г	100	10
dH ₂ O	1 л			

1X вільний від Na⁺ буфер: - 400 мл 10X + 3600 мл dH₂O

2X вільний від Na⁺ буфер: - 100 мл 10X + 400 мл dH₂O

1X зворотно-додатковий Na⁺ буфер: - 50 мл 10X зворотно-додаткового Na⁺ буферу + 450 мл dH₂O

Кумарин (CC2-DMPE): для 2 планшетів: -

Перша суміш - 220 мкл кумарину (1 мМ) + 22 мкл плуроніку (20%) в пробірці + 22 мл 1X вільного від Na⁺ буферу, м'яке вихрювання.

Конц.^н: ро- Кінцева конц.^н
зчину в аналізі

Кумарин (1 мМ) 10 мкМ 10 мкМ

Оксонол (DiSBAC₂(3)): для 2 планшетів:-

48 мкл оксонолу (5 мМ) + 120 мкл тартразину (200 мМ) Вихрювання

8,0 мл 2X вільного від Na⁺ буферу Вихрювання

1,6 мкл делтаметрину (5 мМ) Вихрювання

Конц.^н. роз- Кінцева конц.^н.

чину: в аналізі

Оксонол (5 мМ) 30 мкМ 10 мкМ

Делтаметрин (5 мМ) 1 мкМ 330 нМ

Тартразин (200 мМ) 3 мМ 1,0 мМ

Аналіз TTX-S

Аналіз TTX-S виконували в клітинній лінії SHSY-5Y, котрі значно експресували ряд чутливих до тетродотоксину керованих потенціалом натрієвих каналів, охоплюючи Na_{V1,2}, Na_{V1,3} та Na_{V1,7}. Дотримувались описаної вище процедури для аналіз Na_{V1,8} за виключенням того, що вератрин заміняли в аналізі на делтаметрин як відкривач натрієвих каналів, при кінцевій концентрації аналізу 50 мкМ.

Аналіз Na_{V1,5}

Аналіз Na_{V1,5} виконували в HEK293 клітинах, що експресують Na_{V1,5} людини, тим самим шляхом як аналіз Na_{V1,8}.

<u>Приклад</u> <u>№.</u>	<u>Na_{V1,8}</u> <u>IK50</u> <u>(мкМ)</u>	<u>Na_{V1,5}</u> <u>IK50</u> <u>(мкМ)</u>	<u>TTX-S</u> <u>IK50</u> <u>(мкМ)</u>	<u>Приклад</u> <u>№.</u>	<u>Na_{V1,8}</u> <u>IK50</u> <u>(мкМ)</u>	<u>Na_{V1,5}</u> <u>IK50</u> <u>(мкМ)</u>	<u>TTX-S</u> <u>IK50</u> <u>(мкМ)</u>
<u>1</u>	<u>5.8</u>	<u>24</u>	<u>>32</u>	<u>91</u>	<u>2.6</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>
<u>2</u>	<u>1.7</u>	<u>>32</u>	<u>30</u>	<u>92</u>	<u>0.57</u>	<u>19</u>	<u>17</u>
<u>3</u>	<u>0.90</u>	<u>15</u>	<u>11</u>	<u>93</u>	<u>1.5</u>	<u>>32</u>	<u>7.1</u>
<u>4</u>	<u>0.68</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>94</u>	<u>>32</u>	<u>31</u>	<u>19</u>
<u>5</u>	<u>0.90</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>95</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>29</u>
<u>6</u>	<u>1.1</u>	<u>13</u>	<u>23</u>	<u>96</u>	<u>5.9</u>	<u>7.1</u>	<u>12</u>
<u>7</u>	<u>0.63</u>	<u>6.3</u>	<u>9.2</u>	<u>97</u>	<u>1.9</u>	<u>-</u>	<u>5.4</u>
<u>8</u>	<u>1.6</u>	<u>20</u>	<u>7.6</u>	<u>98</u>	<u>2.0</u>	<u>-</u>	<u>10</u>
<u>9</u>	<u>4.2</u>	<u>27</u>	<u>>32</u>	<u>99</u>	<u>3.2</u>	<u>15</u>	<u>6.6</u>
<u>10</u>	<u>25</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>100</u>	<u>6.3</u>	<u>-</u>	<u>4.4</u>
<u>11</u>	<u>2.4</u>	<u>18</u>	<u>11</u>	<u>101</u>	<u>3.7</u>	<u>-</u>	<u>6.2</u>
<u>12</u>	<u>3.0</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>102</u>	<u>2.3</u>	<u>-</u>	<u>5.4</u>
<u>13</u>	<u>8.8</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>103</u>	<u>4.1</u>	<u>-</u>	<u>8.4</u>

239

93951

240

<u>14</u>	<u>8.4</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>104</u>	<u>3.3</u>	<u>-</u>	<u>8.0</u>
<u>15</u>	<u>10</u>	<u>13</u>	<u>21</u>	<u>105</u>	<u>3.5</u>	<u>-</u>	<u>7.7</u>
<u>16</u>	<u>1.9</u>	<u>11</u>	<u>9.6</u>	<u>106</u>	<u>5.3</u>	<u>16</u>	<u>8.1</u>
<u>17</u>	<u>3.4</u>	<u>19</u>	<u>7.7</u>	<u>107</u>	<u>2.5</u>	<u>2.5</u>	<u>3.1</u>
<u>18</u>	<u>1.6</u>	<u>8.5</u>	<u>1.8</u>	<u>108</u>	<u>26</u>	<u>>32</u>	<u>27</u>
<u>19</u>	<u>14</u>	<u>>32</u>	<u>25</u>	<u>109</u>	<u>5.7</u>	<u>27</u>	<u>-</u>
<u>20</u>	<u>1.0</u>	<u>17</u>	<u>14</u>	<u>110</u>	<u>1.5</u>	<u>2.3</u>	<u>-</u>
<u>21</u>	<u>23</u>		<u>27</u>	<u>111</u>	<u>0.51</u>	<u>16</u>	<u>6.1</u>
<u>22</u>	<u>1.0</u>	<u>4.6</u>	<u>-</u>	<u>112</u>	<u>0.94</u>	<u>7.7</u>	<u>4.5</u>
<u>23</u>	<u>1.6</u>	<u>17</u>	<u>9.4</u>	<u>113</u>	<u>3.8</u>	<u>14</u>	<u>8.7</u>
<u>24</u>	<u>0.44</u>	<u>8.5</u>	<u>11</u>	<u>114</u>	<u>0.31</u>	<u>4.1</u>	<u>4.0</u>
<u>25</u>	<u>1.6</u>		<u>10</u>	<u>115</u>	<u>0.28</u>	<u>7.9</u>	<u>5.3</u>
<u>26</u>	<u>0.56</u>	<u>11</u>	<u>8.5</u>	<u>116</u>	<u>2.3</u>	<u>28</u>	<u>26</u>
<u>27</u>	<u>0.37</u>	<u>10</u>	<u>3.2</u>	<u>117</u>	<u>2.3</u>	<u>21</u>	<u>12</u>
<u>28</u>	<u>0.67</u>	<u>9.5</u>	<u>-</u>	<u>118</u>	<u>13</u>	<u>16</u>	<u>13</u>

241

93951

242

<u>29</u>	<u>0.55</u>	<u>6.4</u>	<u>8.2</u>	<u>119</u>	<u>2.0</u>	<u>31</u>	<u>26</u>
<u>30</u>	<u>1.3</u>	<u>16</u>	<u>28</u>	<u>120</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>5.2</u>
<u>31</u>	<u>3.9</u>	<u>30</u>	<u>20</u>	<u>121</u>	<u>10</u>	<u>8.6</u>	<u>3.2</u>
<u>32</u>	<u>0.64</u>	<u>7.8</u>	<u>2.6</u>	<u>122</u>	<u>19</u>	<u>14</u>	<u>12</u>
<u>33</u>	<u>6.5</u>	<u>>32</u>	<u>23</u>	<u>123</u>	<u>2.4</u>	<u>>32</u>	<u>:</u>
<u>34</u>	<u>3.1</u>	<u>16</u>	<u>19</u>	<u>124</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>8.6</u>
<u>35</u>	<u>11</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>125</u>	<u>25</u>	<u>>32</u>	<u>:</u>
<u>36</u>	<u>1.3</u>	<u>6.4</u>	<u>2.2</u>	<u>126</u>	<u>5.9</u>	<u>>32</u>	<u>:</u>
<u>37</u>	<u>0.44</u>	<u>3.6</u>	<u>1.2</u>	<u>127</u>	<u>>32</u>	<u>10</u>	<u>>32</u>
<u>38</u>	<u>2.6</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>128</u>	<u>15</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>
<u>39</u>	<u>0.93</u>	<u>21</u>	<u>13</u>	<u>129</u>	<u>3.5</u>	<u>20</u>	<u>:</u>
<u>40</u>	<u>20</u>	<u>31</u>	<u>30</u>	<u>130</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	<u>:</u>
<u>41</u>	<u>0.25</u>	<u>12</u>	<u>11</u>	<u>131</u>	<u>0.64</u>	<u>18</u>	<u>:</u>
<u>42</u>	<u>2.5</u>	<u>>32</u>	<u>22</u>	<u>132</u>	<u>1.5</u>	<u>>32</u>	<u>:</u>
<u>43</u>	<u>0.32</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>133</u>	<u>2.9</u>	<u>>32</u>	<u>:</u>

243

93951

244

<u>44</u>	<u>3.2</u>	-	<u>8.1</u>	<u>134</u>	<u>0.41</u>	<u>18</u>	-
<u>45</u>	<u>2.6</u>	-	<u>13</u>	<u>135</u>	<u>0.28</u>	<u>26</u>	-
<u>46</u>	<u>1.2</u>	-	<u>30</u>	<u>136</u>	<u>0.60</u>	<u>27</u>	-
<u>47</u>	<u>1.4</u>	<u>7.4</u>	<u>6.1</u>	<u>137</u>	<u>1.2</u>	<u>18</u>	-
<u>48</u>	<u>0.76</u>	<u>22</u>	<u>3.3</u>	<u>138</u>	<u>1.0</u>	<u>23</u>	-
<u>49</u>	<u>6.1</u>	-	<u>12</u>	<u>139</u>	<u>2.1</u>	<u>7.5</u>	-
<u>50</u>	<u>3.1</u>	<u>19</u>	<u>9.8</u>	<u>140</u>	<u>0.43</u>	<u>18</u>	-
<u>51</u>	<u>2.6</u>	-	<u>4.5</u>	<u>141</u>	<u>5.4</u>	<u>>32</u>	-
<u>52</u>	<u>0.95</u>	<u>16</u>	<u>6.4</u>	<u>142</u>	<u>0.96</u>	<u>17</u>	-
<u>53</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	<u>15</u>	<u>143</u>	<u>0.97</u>	<u>24</u>	-
<u>54</u>	<u>1.2</u>	<u>20</u>	<u>18</u>	<u>144</u>	<u>0.53</u>	<u>23</u>	-
<u>55</u>	<u>23</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>145</u>	<u>1.5</u>	<u>28</u>	-
<u>56</u>	<u>2.4</u>	<u>17</u>	<u>8.1</u>	<u>146</u>	-	<u>13</u>	-
<u>57</u>	<u>3.7</u>	<u>>32</u>	<u>21</u>	<u>147</u>	<u>12</u>	<u>>32</u>	-
<u>58</u>	<u>9.3</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>148</u>	<u>0.56</u>	<u>10</u>	-

<u>59</u>	<u>3.6</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>149</u>	<u>4.0</u>	<u>>32</u>	=
<u>60</u>	<u>4.3</u>	<u>20</u>	<u>>32</u>	<u>150</u>	<u>2.5</u>	<u>19</u>	=
<u>61</u>	<u>1.3</u>	<u>9.7</u>	<u>9.7</u>	<u>151</u>	<u>5.1</u>	<u>>32</u>	=
<u>62</u>	<u>5.1</u>	<u>17</u>	<u>11</u>	<u>152</u>	<u>1.9</u>	<u>31</u>	=
<u>63</u>	<u>4.3</u>	<u>16</u>	<u>4.4</u>	<u>153</u>	<u>8.8</u>	<u>>32</u>	=
<u>64</u>	<u>5.0</u>	<u>14</u>	<u>3.7</u>	<u>154</u>	<u>0.47</u>	<u>10</u>	=
<u>65</u>	<u>5.3</u>	<u>12</u>	<u>3.2</u>	<u>155</u>	<u>18</u>	<u>>32</u>	=
<u>66</u>	<u>2.4</u>	=	<u>11</u>	<u>156</u>	<u>3.1</u>	<u>31</u>	=
<u>67</u>	<u>5.0</u>	<u>31</u>	<u>22</u>	<u>157</u>	<u>9.5</u>	<u>>32</u>	=
<u>68</u>	<u>3.9</u>	<u>17</u>	<u>5.0</u>	<u>158</u>	<u>15</u>	<u>>32</u>	=
<u>69</u>	<u>16</u>	<u>16</u>	<u>3.6</u>	<u>159</u>	<u>4.7</u>	<u>>32</u>	=
<u>70</u>	<u>11</u>	<u>28</u>	<u>14</u>	<u>160</u>	<u>13</u>	<u>>32</u>	=
<u>71</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>161</u>	<u>6.7</u>	<u>>32</u>	=
<u>72</u>	<u>8.6</u>	=	<u>15</u>	<u>162</u>	<u>0.09</u>	<u>7.7</u>	=
<u>73</u>	<u>4.7</u>	<u>>32</u>	<u>18</u>	<u>163</u>	<u>0.48</u>	<u>9.9</u>	=

247

93951

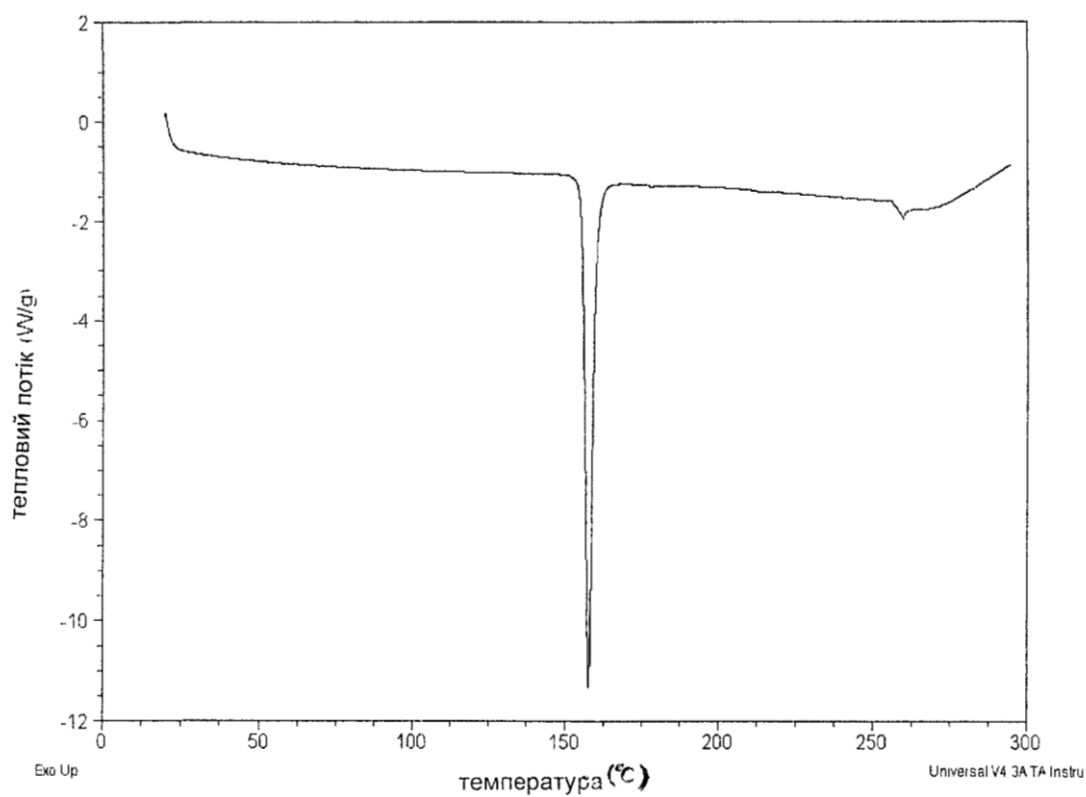
248

<u>74</u>	<u>4.2</u>	=	<u>30</u>	<u>164</u>	=	=	=
<u>75</u>	<u>1.4</u>	=	<u>24</u>	<u>165</u>	=	=	=
<u>76</u>	<u>0.86</u>	=	<u>6.5</u>	<u>166</u>	=	=	=
<u>77</u>	<u>5.0</u>	=	<u>>32</u>	<u>167</u>	<u>11</u>	<u>>32</u>	=
<u>78</u>	<u>1.4</u>	<u>14</u>	<u>8.3</u>	<u>168</u>	=	=	=
<u>79</u>	<u>5.8</u>	=	<u>22</u>	<u>169</u>	<u>4.9</u>	<u>>32</u>	=
<u>80</u>	<u>3.4</u>	<u>15</u>	<u>15</u>	<u>170</u>	<u>0.90</u>	<u>21</u>	=
<u>81</u>	<u>1.1</u>	<u>2.9</u>	<u>7.5</u>	<u>171</u>	=	=	=
<u>82</u>	<u>9.3</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>172</u>	=	=	=
<u>83</u>	<u>3.3</u>	<u>4.1</u>	<u>12</u>	<u>173</u>	=	=	=
<u>84</u>	<u>2.4</u>	<u>5.3</u>	<u>6.5</u>	<u>174</u>	=	=	=
<u>85</u>	<u>7.0</u>	<u>31</u>	<u>28</u>	<u>175</u>	<u>23</u>	<u>>32</u>	<u>20</u>
<u>86</u>	<u>5.3</u>	<u>7.5</u>	<u>19</u>	<u>176</u>	<u>1.4</u>	<u>10</u>	=
<u>87</u>	<u>6.1</u>	<u>9.9</u>	<u>15</u>	<u>177</u>	<u>1.3</u>	<u>12</u>	=
<u>88</u>	<u>1.5</u>	<u>9.8</u>	<u>7.3</u>	<u>178</u>	=	=	=
<u>89</u>	<u>4.4</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>179</u>	=	=	=
<u>90</u>	<u>0.55</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>				

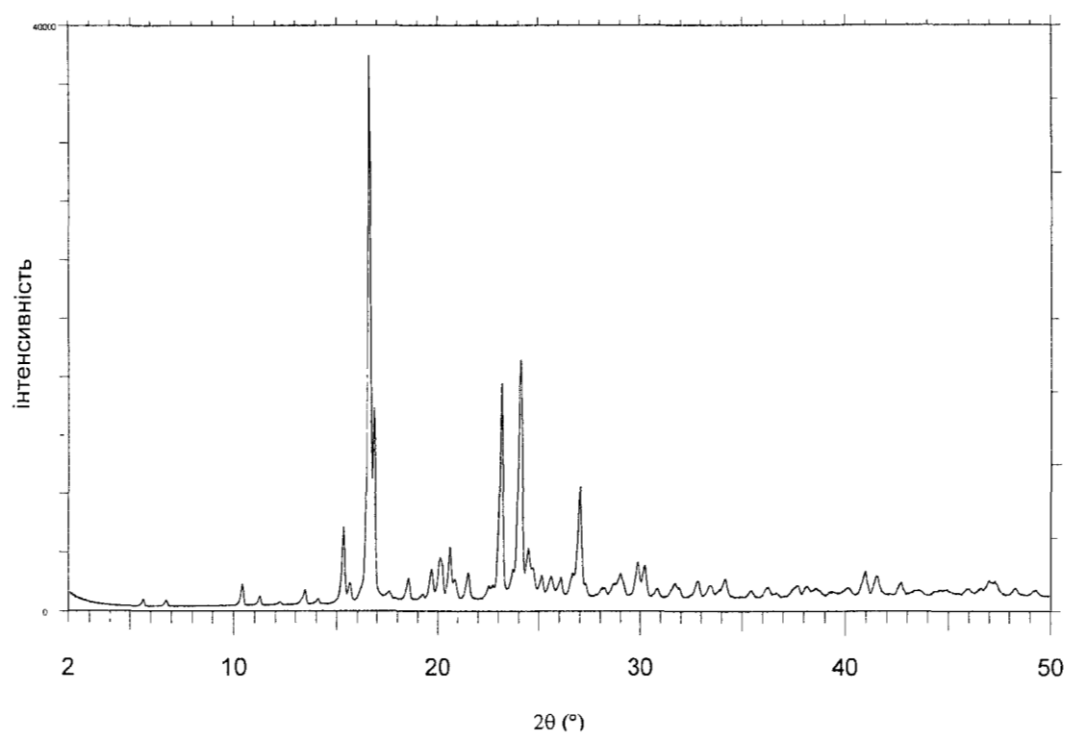
Де проводили паралельні експерименти, що надавали множинний набір даних для сполук

тесту, представлені дані є середньою величиною зі всіх паралельних експериментів

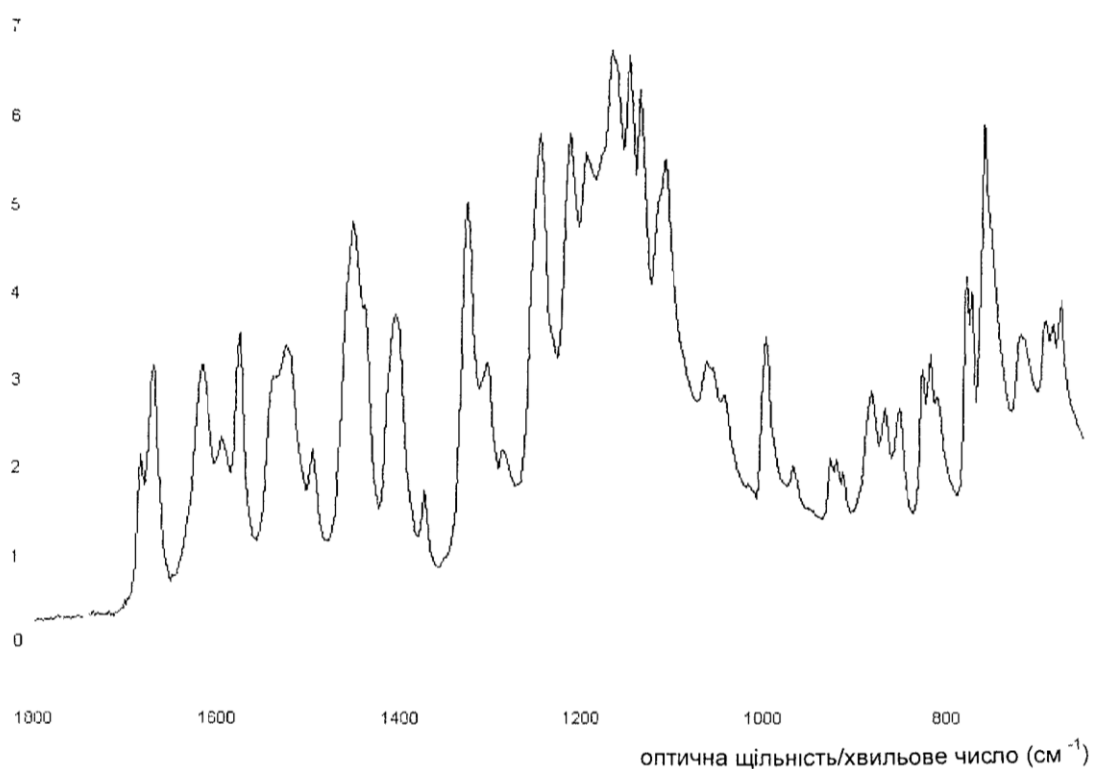
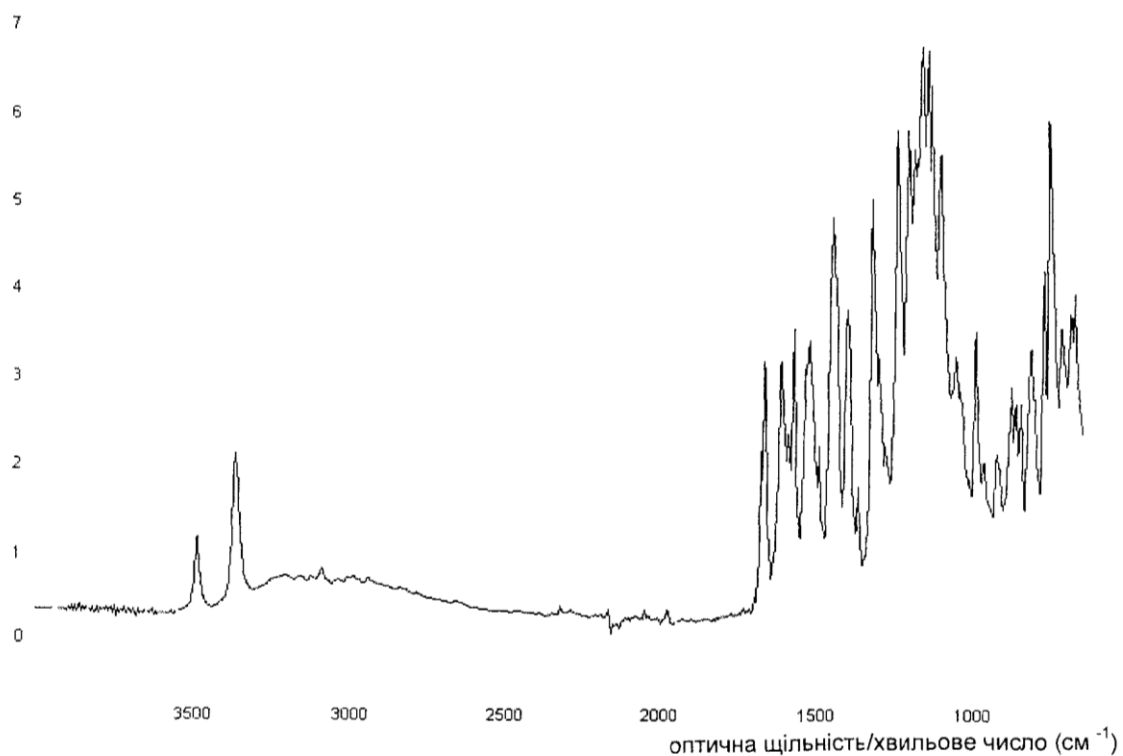
Фіг. 1 DSC Термограма N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду



Фіг. 2 PXRD Діаграма N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду



Фіг. 3 Спектр FT-IR N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксамід



Фіг. 4 FT-Raman N-{6-аміно-5-[2-(трифлуорометокси)феніл]піридин-2-іл}-3-метилізоксазол-4-карбоксаміду

